Neuroleptika und Glukosetoleranz.

Ein quantitativer Wirkungsvergleich verschiedener Phenothiazin- und Thioxanthenderivate.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Karin Sattler

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER UNIVERSITÄTS-NERVENKLINIK HOMBURG/SAAR

Direktor: Professor Dr. med. H.-H. Meyer

NEUROLEPTIKA UND GLUKOSETOLERANZ. EIN QUANTITATIVER WIRKUNGSVERGLEICH VERSCHIEDENER PHENOTHIAZIN- UND THIOXANTHENDERIVATE.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von Karin Sattler

geb. am 22. 10. 1946 in Saarbrücken

Dekan: Professor Dr. med. H. Kulenkampff

Referent: Professor Dr. med. W. Schmitt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotion am 29. 11. 1971

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1.	Einführung in die Thematik	1
1.1.	Probleme bei der Einführung neuer Psychopharmaka	1
1.2.	Einführung des Psychopharmakons Tiotixen an der Universitäts-Nervenklinik Homburg	3
1.3.	Chemische Struktur des Tiotixens und seine Verwandtschaft zu den Phenothiazinen	5
1.4.	Kohlenhydratstoffwechsel unter der Therapie mit Phenothiazin- und Thioxanthenderivaten	7
2.	Methodik der Untersuchungen	9
2.1.	Patientengut	9
2.2.	Art der Untersuchungen	25
2.2.1.	Oraler Glukose-Belastungstest nach Staub-Traugott	26
2.2.2.	Blutzuckerbestimmung mit dem Autoanalyzer "Technicon"	32
3.	Ergebnisse	34
3.1.	Zeitliche Verteilung der durchgeführten Belastungen nach Staub-Traugott — Einteilung der Patienten in Gruppen je nach der Höhe der Dosis des Medikamentes	34
3.1.1.	Statistische Ermittlung der Ergebnisse	41

		Seite
3.1.1.1.	Rangvarianzanalyse nach Friedman	41
3.1.1.2.	Test nach Wilcoxon und Wilcox	44
3.1.1.3.	Vierfeldertest nach Fisher und Yates	52
3.1.2.	Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse	59
3.2.	Einteilung der Patienten nach der Dauer der Therapie	60
3.2.1.	Statistische Ermittlung der Ergebnisse	61
3.2.1.1.	Rangvarianzanalyse nach Friedman	61
3.2.1.2.	Test nach Wilcoxon und Wilcox	61
3.2.1.3.	Vierfeldertest nach Fisher und Yates	66
3.2.2.	Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse	68
4.	Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit der Literatur	68
4.1.	Dibenzoazepin-Derivate	68
4.2.	Rauwolfia-Alkaloide	71
4.3.	Phenothiazin-Derivate	72
4.4.	Thioxanthen-Derivate	82
4.5.	Tiotixen	84
5.	Auswertung der graphisch dargestellten Glukosebelastungskurven	85
5.1.	Auswertungsrichtlinien nach der Literatur	87
5.2.	Auswertung	89

		Seite
5.2.1.	Patienten unter der Therapie mit Tiotixen	90
5.2.2.	Patienten unter der Therapie mit Phenothiazinen	100
5.2.2.1.	Patienten unter der Therapie mit Taxilan	101
5.2.2.2.	Patienten unter der Therapie mit Lyogen	103
5.2.3.	Patienten unter der Therapie mit IB 503	106
5.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	108
6.	Zusammenfassung	110
7.	Tabellen und Kurven	112
8.	Literaturverzeichnis	210

1. Einführung in die Thematik

Seit der erfolgreichen Einführung von Chlorpromazin in die Psychotherapie durch DELAY und PICHOT im Jahre 1952 wurden auf dem Gebiete der Psychopharmaka eine Fülle neuer Präparate hergestellt und in den Handel gebracht. Daraus ergibt sich für den Arzt eine große Verpflichtung. Schreibt doch Prof. Dr. G. KUSCHINSKY (53) in seinem "Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung": "Wenn behauptet wird, daß eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, daß sie auch keine Hauptwirkungen hat." Jedes Medikament greift in den Haushalt des Organismus ein und ist eine Herausforderung an ihn, sich mit der fremden Substanz auseinanderzusetzen. Die Reaktion des einzelnen Organismus ist ungewiß. Dieses Auseinandersetzen mit der fremden Substanz hat der Arzt in der Klinik zu überwachen und festzuhalten. Ihm bleibt es vorbehalten, die von den Patienten geäußerten subjektiven Beschwerden als Nebenwirkungen zu objektivieren. Er ist für das Gesunden seiner Patienten verantwortlich und muß also entscheiden, was er - im Hinblick einer Besserung der Krankheit oder gar in deren völligen Heilung - dem einzelnen Patienten zumuten kann beziehungsweise darf.

1.1. Probleme bei der Einführung neuer Psychopharmaka

Dabei wird seine Entscheidung, ein neues Medikament in seine Therapie

einzuführen, oft noch erschwert. Denn gerade in der Psychopharmakotherapie findet man in der Literatur - kurz nach dem Erscheinen eines neuen Präparates - eine Fülle von Veröffentlichungen, die diese oder jene Nebenwirkung oder Unverträglichkeit beschreiben und zur Vorsicht bei der Anwendung raten. So sahen sich SVENSON und HAMILTON (90) genötigt, Kritik an dieser Überbetonung der Nebenwirkungen bei Psychopharmaka zu üben. Sie zitieren COLENS, der die Sechzigerjahre als "The Turbulent Interval" in der Geschichte der Psychopharmaka bezeichnet. SVENSON und HAMILTON fanden bei der Durchsicht des Schrifttums, daß häufig entstellende Wiedergaben wissenschaftlicher Forschungen in der Presse auftauchen und dadurch hervorgerufen wurden, daß wissenschaftliche Arbeiten falsch interpretiert wurden oder, Mitteilungen aus dem Zusammenhang herausgerissen, zitiert wurden.

So gerät oft ein Medikament unverschuldet in Mißkredit, weil es diese oder jene bedrohliche Nebenwirkungen aufweisen soll. In Wirklichkeit handelt es sich hierbei oft um ganz vereinzelt auftretende Reaktionen, die vielleicht ein Patient unter tausend anderen, die das gleiche Medikament erhielten, zeigte. Bei Veröffentlichungen wird nun gar zu oft vergessen, dieses Zahlenverhältnis: behandelte Patienten ohne Begleiterscheinungen und Patienten mit Begleiterscheinungen zu erwähnen, so daß ein völlig verzerrtes Bild über die Wirkung und die auftretenden

Begleiterscheinungen eines Medikamentes entsteht. Diese Publikationen, die oft nicht auf den medizinischen Bereich beschränkt bleiben, sondern meist bis in Tagespresse und Illustrierten vordringen, bringen es mit sich, daß der Patient - in Kenntnis dieses Berichtes - sich ablehnend gegen dieses Medikament verhält.

Bei der Anwendung einer neuen Substanz in der Klinik muß der Arzt ein waches Auge auf die eventuell auftretenden Begleitwirkungen haben, um diesen - falls sie auftreten - sofort und spezifisch zu begegnen, sei es durch Herabsetzung der Dosis, sei es durch Kombination mit anderen Medikamenten, die diese Nebenwirkungen aufheben oder wenigstens auf ein erträgliches Maß reduzieren.

1.2. Einführung des Psychopharmakons Tiotixen an der Universitäts-Nervenklinik Homburg

In der Universitäts-Nervenklinik zu Homburg/Saar wird seit etwa zwei Jahren das Neuroleptikum Tiotixen - Handelsname Orbinamon® - (Pfizer GmbH, Karlsruhe) mit großem therapeutischem Erfolg bei akuten wie chronischen Psychosen, besonders aber bei der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie angewandt (W. SCHMITT und Th. VEIL 78). Seine ausgezeichnete Wirkung - auch in der Langzeittherapie dieser Erkrankungen - wird von GANN (20) und E. M. ROTTKA (72)

bestätigt.

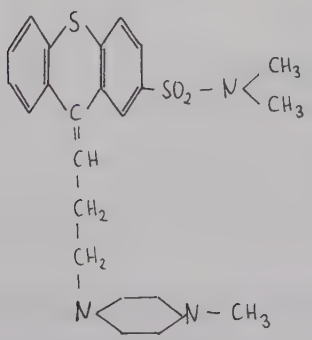
Als Begleitwirkungen treten bei Tiotixen extrapyramidale Symptome wie Akathisie, Hypokinesie, Dyskinesie, Rigor und Tremor - oft auch von paroxysmaler Art - auf (A. KURLAND, A. PINTO, H. BOMEN und C. A. JOHNSON 52; R. F. OLIVEROS, M. AMIN, T. A. BAN und H. E. LEHMANN 67; E. M. ROTTKA 72; W. SCHMITT und Th. VEIL 78; W. SCHMITT 79; F. G. STOCKHAUSEN 86; A. SUGERMANN, H. STOLBERG und J. HERRMANN 89; A. WOLPERT, M. B. HAGAMEN und S. MERLIS 95). Weiter wurden Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Sehstörungen, allergische Hauterscheinungen, Miktionsstörungen, mäßige Tachykardie und Hypotonie, ferner Amenorrhoe, Galaktorrhoe und Eosinophilie beobachtet (R. F. OLIVEROS und Mitarb. 67; E. M. ROTTKA 72; W. SCHMITT und Th. VEIL 78; W. SCHMITT 79; J. SIMEON, A. KESKINER, D. PONCE, T. ITTL, M. FINK 82; G. M. SIMPSON und J. IQBAL 83; F. G. STOCKHAUSEN 86; A. WOLPERT, M. B. HAGAMEN und S. MERLIS 96).
E. M. ROTTKA (72) konnte bei seinen Untersuchungen an Patienten eine leichte Senkung der Körpertemperatur zu Beginn der Medikation mit Tiotixen feststellen, sie normalisierte sich jedoch im weiteren Verlauf der Therapie. Veränderungen im weißen Blutbild, die ganz vereinzelt auftraten, werden von ROTTKA (72) (es handelte sich um eine Leukopenie, die einer Therapie bedurfte), WOLPERT und Mitarb. (95)

(reversible Veränderungen der neutrophilen Lymphocyten) und J. SIMEON et al. (82) ("a suggestive difference in white cell counts") beschrieben.

1.3. Chemische Struktur des Tiotixens und seine Verwandtschaft zu den Phenothiazinen

Betrachten wir die chemische Struktur von Tiotixen. Es ist ein Thioxanthenderivat mit der Summenformel $C_{23}H_{29}O_2N_3S_2$. Die genaue chemische Bezeichnung ist: N,N-dimethyl- 9 - (3-(4-methyl-1-piperazinyl)-propyliden)-thioxanthen-2-sulfonamid. Die Strukturformel ist aus Abbildung 1 zu ersehen.

Abb. 1: Strukturformel von Tiotixen



Dieser Aufbau - tricyclisches Grundringgerüst mit Ringsubstituent und Seitenkette - findet sich bei vielen Neuroleptika. Je nach Substitution im Grundringgerüst und Veränderung am Ringsubstituent oder der Seitenkette erhält man die verschiedensten Gruppen der tricyclischen Psychopharmaka. Diese Abwandlungen des Moleküls erbringen auch die vielfältigen Modifikationen der Wirkungsstärke und des Wirkungs-Spektrums. Reduziert man die Strukturformel des Tiotixen auf das Grundgerüst, das allen Thioxanthenabkömmlingen gemeinsam ist und geht bei den Phenothiazinderivaten in der gleichen Weise vor, so erkennt man leicht die Verwandtschaft dieser beiden Gruppen von Psychopharmaka (siehe auch Abb. 2 und 3).

Abb. 2: Grundgerüst der Thioxanthene

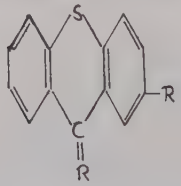
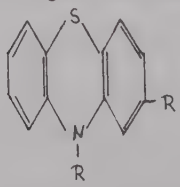


Abb. 3: Grundgerüst der Phenothiazine



Die Verwandtschaft der Strukturen im Aufbau lassen auch in etwa auf gleiche Wirkungen und Begleiterscheinungen der Psychopharmaka schließen (W. SCHMITT 79).

1.4. Kohlenhydratstoffwechsel unter der Therapie mit Phenothiazin- und Thioxanthenderivaten

In der Literatur finden sich immer wieder Hinweise, bei der Anwendung von Phenothiazinen auf eine veränderte Glucosetoleranz bei den Patienten zu achten, ganz besonders sollte dies bei Diabetikern, die diese Psychopharmaka erhalten, geschehen. Bis heute herrscht nämlich noch keine Klarheit über den Einfluß der Phenothiazine und der mit ihnen verwandten Medikamente auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Menschen. Die Versuche an Tieren führten zu widersprechenden Ergebnissen. Einige Autoren sahen keinen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel, andere sahen Veränderungen sowohl in hyper- als auch in hypoglykämischer Richtung (M. FALCON 16; A. HASSELBLATT und R. SCHUSTER 28; H. KLEINSORGE und K. RÖSNER 45; W. KREBS und S. JEGZENTIS 49; U. RENKER 71).

Auf die Verwandtschaft der Phenothiazine und der Thioxanthene wurde oben schon hingewiesen. Da Tiotixen ein Vertreter der Thioxanthen-

derivate darstellt, ist auch hier die Frage nach einer Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels noch weitgehend offen. Spezifische Untersuchungen in dieser Richtung sind bis jetzt noch nicht vorgenommen worden. In Veröffentlichungen über die Anwendung von Tiotixen und seine klinische Wirksamkeit findet man nur bei einzelnen Autoren Hinweise über eine Überprüfung der Blutzuckerwerte oder des Urinzuckers. So fand E. M. ROTTKA (72) bei der Prüfung eines möglichen diabetogenen Effektes des Tiotixen bei 22 Frauen nur Blutzuckerwerte innerhalb der Norm bzw. der oberen Fehlergrenze. G. GANN (20) ließ bei 55 schizophrenen Patientinnen den Nüchternblutzucker während der Therapie mit Tiotixen bestimmen. Die Werte waren jedoch unauffällig. Keine signifikanten Veränderungen ergaben sich bei den wöchentlichen Urinzucker-Kontrollen, die F. G. STOCKHAUSEN (86) während der Tiotixenmedikation durchführen ließ.

Ganz allgemein wird auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zur Klärung der Wirkung von Neuroleptika auf den Kohlenhydratstoffwechsel gefordert. Bei der Anwendung dieser Medikamente ist eine ständige Überwachung bei Diabetikern notwendig (St. M. KAPLAN, J. W. MASS, J. M. PIXLEY, W. D. ROSS 43; W. KREBS und S. JEGZENTIS 49; L. WAITZKIN 94 a und 94 b).

2. Methodik der Untersuchungen

2.1. Patientengut

Um ein Eingreifen in den Kohlenhydratstoffwechsel von seiten des Thioxanthenderivates Tiotixen festzustellen, wurden an der Universitäts-Nervenklinik Homburg/Saar bei Patienten, die mit Tiotixen allein oder in Kombination mit anderen Psychopharmaka behandelt wurden, genaue Untersuchungen vorgenommen. Zum Vergleich wurden Patienten, die Tiotixen nicht erhielten, dafür aber andere Psychopharmaka, den gleichen Untersuchungen unterworfen. Insgesamt wurden auf diese Art 73 Patienten überprüft.

Die Untersuchungen zogen sich über ein Jahr hin (Anfang Februar 1967 bis Ende März 1968). Der stationäre Aufenthalt betrug bei 58 Personen - hier waren Aufnahme- und Entlassungsdatum bekannt - 3064 Tage oder 102,13 Monate. Daraus ergab sich pro Patient eine mittlere Aufenthaltsdauer von 52,82 Tagen. Der klinische Aufenthalt der restlichen 15 Patienten wurde folgendermaßen bestimmt. Bei 13 Personen fehlte nur das Entlassungsdatum. Es wurde durch die letzte Therapieangabe oder den letzten Laborbefund ermittelt. Bei übrigen 2 Patienten fehlten Aufnahme- wie Entlassungstag. Ihre Aufenthaltsdauer wurde nach dem Therapiebeginn, der oft mit der Aufnahme zusammenfiel oder doch nur

um 1 bis 2 Tage differierte, und der letzten Labor- oder Therapieangabe bestimmt. So ergab sich für diese 15 Patienten insgesamt eine stationäre Aufenthaltsdauer von 802 Tagen und für die gesamte Patientenanzahl von 73 eine Dauer von 3866 Tagen oder 128,86 Monaten. Das ergibt eine mittlere Verweildauer von 52,9 Tagen pro Person. Der kürzeste Aufenthalt betrug 3 Tage, der längste 272 Tage. Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 59 Jahren. Das Durchschnittsalter war 28,61 Jahre. Von den 73 Patienten waren 51 männlichen Geschlechts und 22 weiblichen Geschlechts. Genaueres über die Alters- und Geschlechtsverteilung siehe Tabelle 1 und Abbildungen 4 und 5.

Folgende Krankheiten waren diagnostiziert worden:

in 61 Fällen	eine Schizophrenie,
in 2 Fällen	eine Zyklothymie,
in 1 Fall	eine Depression,
in 1 Fall	eine Epilepsie,
in 1 Fall	ein Medikamentenabusus mit halluzinatorischen Episoden und vegetativen Störungen,
in 4 Fällen	abnorme Persönlichkeit oder abnorme Erlebnisreaktion (Verhältnis 3:1),
in 1 Fall	einMenière-scherSymptomenkomplex,
in 2 Fällen	war keine Diagnose bekannt.

Tab. 1: Verteilung der Häufigkeit von Geschlecht und Alter

Alter	Geschlecht		Summe
	♂	♀	
10 - 19	13	4	17
20 - 29	21	10	31
30 - 39	12	1	13
40 - 49	5	4	9
50 - 59	-	3	3
	51	22	73

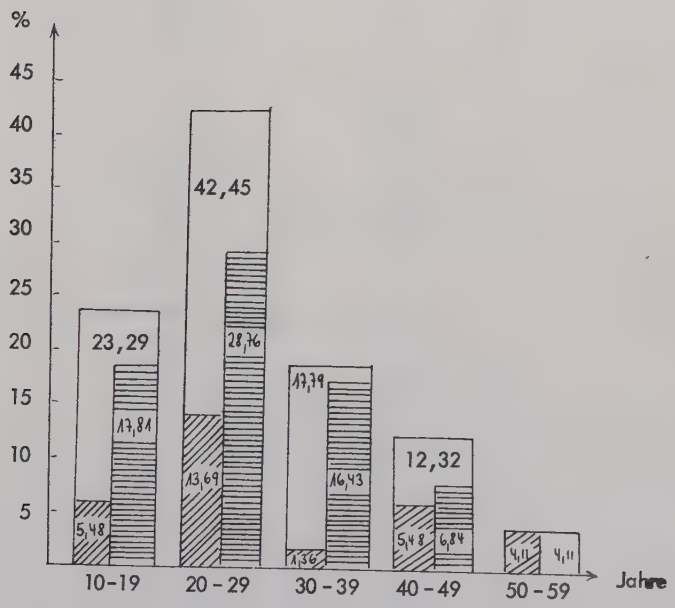
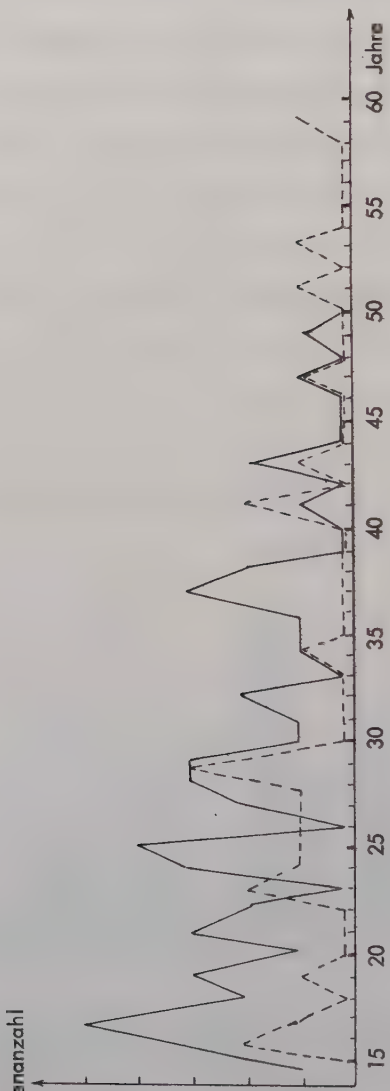


Abb. 4: Verteilung der Häufigkeit von Geschlecht und Alter in Prozenten

▤ = ♂ ▨ = ♀ ▭ = Gesamtanzahl

Abb. 5: Genaue Alters- und Geschlechtsverteilung



Das Krankheitsbild der Schizophrenie läßt sich noch wie folgt aufschlüsseln:

1. 10 Fälle von Schizophrenie, bei denen eine nähere Bezeichnung fehlt:

16[+)]	O. G.	38 J.	♂
19	L. P.	43 J.	♂
20	J. W.	35 J.	♂
23	K. B.	24 J.	♂
26	H. E.	25 J.	♂
33	H. S.	27 J.	♂
38	L. E.	38 J.	♂
41	H. S.	25 J.	♂
46	A. G.	59 J.	♀
47	R. B.	28 J.	♂

2. 8 Fälle von Schizophrenia simplex:

1	K. S.	32 J.	♂
2	E. G.	21 J.	♂
3	K. S.	27 J.	♂
11	C. J.	34 J.	♀
42	E. S.	16 J.	♀
48	M. S.	41 J.	♀
68	U. E.	23 J.	♀
72	C. L.	28 J.	♀

+) Die Zahlen vor den abgekürzten Anfangsbuchstaben der Patienten in der Aufstellung der Diagnosen ergeben sich aus einer fortlaufenden Numerierung. Da Nummer 43 nachträglich ausfiel, läuft die Numerierung bei nur 73 Patienten doch bis 74.

3. 8 Fälle von paranoider Schizophrenie:

4	H. S.	29 J.	♀
10	E. H.	31 J.	♂
27	B. K.	37 J.	♂
32	H. S.	37 J.	♂
55	A. S.	30 J.	♂
61	E. S.	23 J.	♀
63	K. D.	29 J.	♂
66	E. S.	21 J.	♂

4. 12 Fälle von paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie:

8	B. S.	28 J.	♂
22	A. Z.	29 J.	♂
31	H. S.	37 J.	♂
40	A. B.	26 J.	♀
50	R. R.	24 J.	♂
51	H. R.	47 J.	♂
53	G. N.	17 J.	♂
54	W. B.	19 J.	♂
56	B. S.	25 J.	♂
57	V. S.	20 J.	♂
69	I. E.	24 J.	♀
70	R. J.	17 J.	♂

5. 1 Fall von halluzinatorischer Schizophrenie:

71	M. M.	47 J.	♀

6. 3 Fälle von katatoner Schizophrenie:

14	E. B.	17 J.	♀
52	R. H.	19 J.	♀
62	M. M.	25 J.	♀

7. 5 Fälle von hebephrener Schizophrenie:

15	P. M.	17 J.	♂
		mit Oligophrenie	
21	A. T.	15 J.	♂
44	H. M.	19 J.	♂
49	E. W.	17 J.	♂
67	W. E.	24 J.	♂
		nach Hirnabszeßoperation	

8. 3 Fälle von coenästhetischer Schizophrenie:

29	E. E.	43 J.	♂
59	H. R.	29 J.	♀
60	H. S.	22 J.	♂

9. 4 Fälle von Defektschizophrenie:

5	L. L.	49 J.	♂
		mit Debilität	
18	A. L.	43 J.	♀
34	W. H.	22 J.	♂
37	L. P.	41 J.	♂

10. 2 Fälle von Pfropfschizophrenie:

45	W. B.	16 J.	♂
64	H. G.	18 J.	♂

11. 4 Fälle von Verdacht auf Schizophrenie:

6	R. H.	16 J.	♀
7	H. D.	18 J.	♂
17	M. B.	27 J.	♀
36	M. L.	19 J.	♂

12. 1 Fall von schizophrener Psychose:

9	F. T.	32 J.	♂

Die Aufteilung nach Alter und Geschlecht bei den übrigen Erkrankungen ergibt folgendes:

1. bei der Zyklothymie:

13	M. S.	53 J.	♀
30	G. P.	25 J.	♂

2. bei der Depression:

24	H. M.	51 J.	♀

3. bei der Epilepsie:

39	H. H.	36 J.	♂

4. bei dem Medikamentenabusus:

58	R. P.	41 J.	♀

5. bei der abnormen Persönlichkeit bzw. der abnormen Reaktion:

25	K. W.	34 J.	♂
28	S. S.	21 J.	♂
65	F. T.	17 J.	♂
35	W. D.	16 J.	♂

6. bei dem Menière-schen Symptomenkomplex:

12	A. E.	29 J.	♀

7. bei den Patienten, bei denen keine Diagnose bekannt war:

73	T. K.	29 J.	♂
74	K. B.	28 J.	♂

Die prozentuale Verteilung der einzelnen Erkrankungen - unter Berücksichtigung des Anteils der beiden Geschlechter - läßt sich aus Abb. 6 und 7 ersehen.

Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Diagnosen unter Berücksichtigung des Geschlechtes

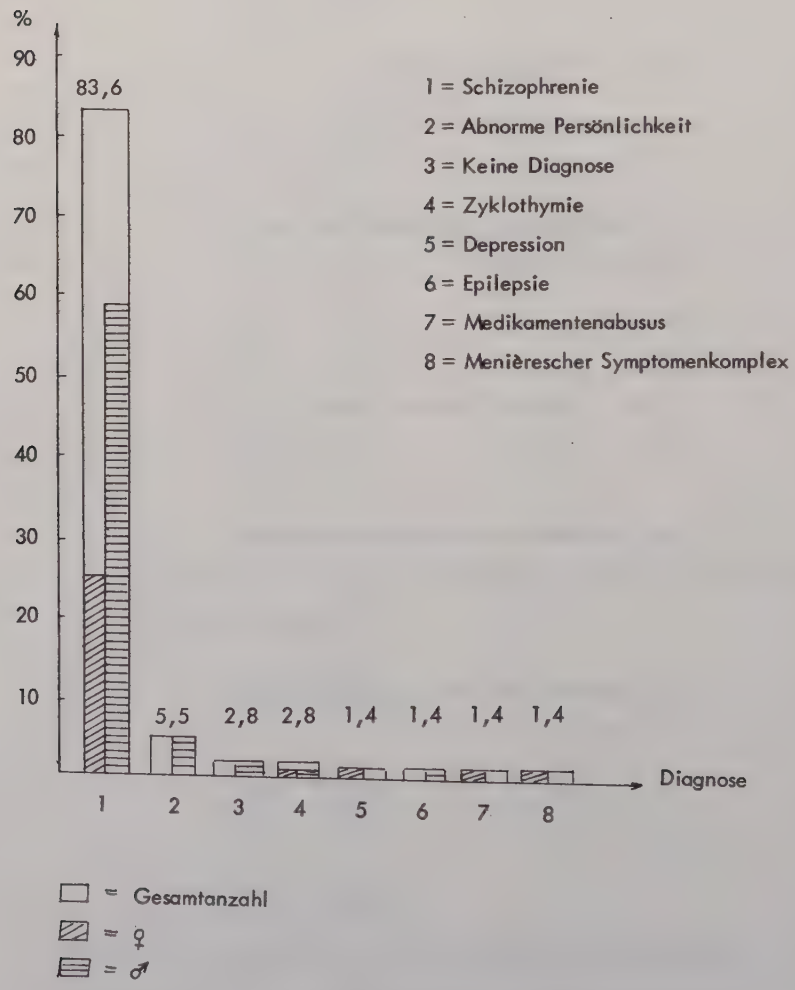
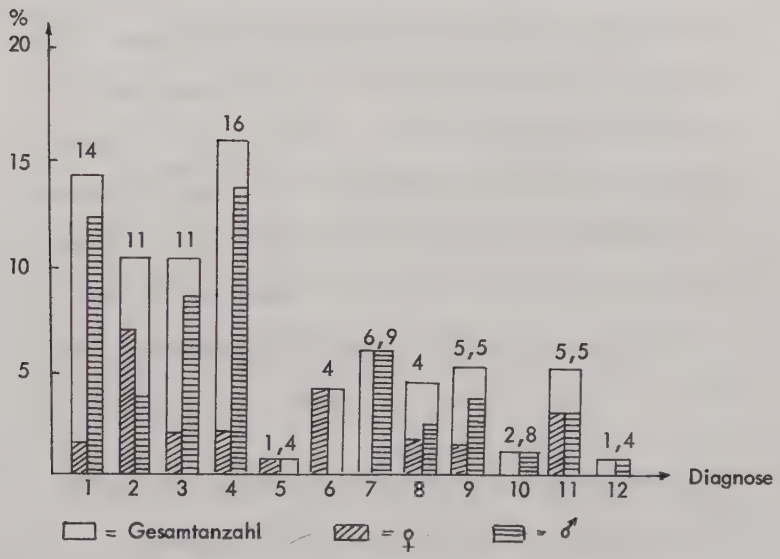


Abb. 7: Prozentuale Aufgliederung der Diagnose Schizophrenie unter Berücksichtigung des Geschlechtes



1 = Schizophrenie ohne weit. Bez.

2 = Schizophrenia simplex

3 = Paran. Schizophrenie

4 = Paranoid-halluzin. Schizophrenie

5 = Halluzinatorische Schizophrenie

6 = Katatone Schizophrenie

7 = Hebephrene Schizophrenie

8 = Coenästhetische Schizophrenie

9 = Defektschizophrenie

10 = Pfropfschizophrenie

11 = Verdacht auf Schizophrenie

12 = Schizophrene Psychose

Die neurologischen Untersuchungen ergaben in 71 Fällen keine Besonderheiten. Eine 29jährige Patientin (12) zeigte eine auffällige EEG-Dysrhythmie und erhöhte Krampfbereitschaft. Ein sicherer krankhafter Befund ließ sich jedoch bei ihr nicht erheben. In einem weiteren Falle - einer 25jährigen Patientin (41) - wurde ein Grimassieren der gesamten Gesichtsmuskulatur mit Bevorzugung der rechten Seite und Beteiligung der Halsmuskulatur beobachtet. Dabei wurde auch der rechte Augapfel leicht nach oben gedreht und der Kopf nach rechts geneigt. Eine Ursache dieser Störung war nicht zu finden.

Die internistischen Untersuchungen blieben in 64 Fällen ohne Befund. Bei den 9 verbliebenen Patienten zeigte sich im einzelnen:

1. Bei einer 59jährigen Patientin (46) war ein Diabetes bekannt. Zur Kontrolle wurden zusätzlich Blutzuckertagesprofile angefertigt.

2. Ein 17jähriger Patient (49) hatte bisweilen hypertonische Blutdruckwerte (160/110 mm Hg) und zeigte ansonsten vermehrt vegetative Zeichen.

3. Kein krankhafter Befund ergab sich bei einem 47jährigen Mann (51) mit sehr erhöhten Blutzuckerwerten während der

Glucose-Toleranz-Prüfung. Unter der Therapie mit Taxilan und mit Diät sanken die erhöhten Werte rasch ab. Zur weiteren Kontrolle wurden auch hier Blutzuckertagesprofile angefertigt.

4. Bei einer Patientin von 29 Jahren (58) fanden sich - bei sonst normalen Laborwerten - die Ketosteroide zweimal erniedrigt. Die Corticoide lagen im Normbereich.

5. Erhebliche vegetative Labilität zeigte sich bei einem Patienten, der 22 Jahre alt war (60).

6. Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und zeitweise eine toxische Anämie wurden bei einem 18jährigen Patienten (64) mit hochgradigem asthenischen Habitus beobachtet.

7. Eine angedeutete Vergrößerung der Schilddrüse und vegetative Zeichen wies ein 17jähriger Patient (65) auf.

8. Eine mäßige Struma wurde bei einem 21jährigen Patienten (66) festgestellt.

9. Bei einem 28jährigen Patienten (74) bestand der Verdacht auf Alkoholabusus.

An Laboruntersuchungen wurden durchgeführt: Blutbild, Elektro-

phorese, Bromsulphaleinprobe, PSP, Bestimmung von Bilirubin und Phosphatase, weiter von SGOT und SGPT, Harnstoff und Kreatinin, PBJ und Blutzuckertagesprofile. Die Verteilung der Untersuchungen ist aus Tab. 2 zu ersehen. Hinweise auf Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel waren - bis auf den oben genannten Diabetesfall-nicht vorhanden. Auch den Familienanamnesen war derartiges nicht zu entnehmen.

Tab. 2: Aufgliederung der Laboruntersuchungen bei den einzelnen Patienten

Pat.	Bb.	Elph.	BSP	Bil.	Ph.	SGOT	SGPT	H	E	BZ	Son.
1	2		1								
2	3	1		1	1	1	1				
3	2	1									
4	8	5		1	a 1	1	1	5	1	4	
5	1	1									
6	7	1									
7	2										
8	4	1									
9	1										
10	2	3		2	1	1	1				
11	3										
12	2							L 1			
13	6										
14	4										
15	9	4		7	1	1	1				
16	1										
17	3	1		1		1	1				
18	5	3								3	
19	5	5		4		1	1			2	
20	1	1		2		1	1			1	Na, Cl, K, Ca
21	1										
22	9	9		9	9	9	9			1	
23	2	2		1	1	1	1				
24	2	1				1	1				Kreat.
25	2	2									
26	2										

Fortsetzung von Tab. 2:

Pat.	Bb.	Elph.	BSP	Bil.	Ph.	SGOT	SGPT	H	E	BZ	Son.
27	4	5		5	5	5	4	5			
28	1	1		1		1	1				
29	1										
30	1										
31	2	3		4	a 4 s 1	4	4				
32	5	1		1	1	1	1				
33	1	1		1		1	1				
34	1										
35	1										
36	1									1	
37	1	1									
38	1										
39	2										
40	1										
41	1	1									
42	3	1									
43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	4	6		5	a 4	5	5				
45	4	4		3	3	3	3				
46	3									5	
47	2										
48	5										
49	7	7		8	8	8	8	N1			
50	6	5		5	5	5	5	N1			
51	1	1						2			Kreat.,PBJ
52	3										

Fortsetzung von Tab. 2:

Pat.	Bb.	Elph.	BSP	Bil.	Ph.	SGOT	SGPT	H	E	BZ	Son.
53	3	4		4	4	4	3				
54	3	3		3	a 3	3	2				
55	4	5		5	a 5	5	4				
56	9	8		8	a 8	8	8	N1			
57	6	4		4	a 4	4	3				
58	1	1		1	1	1	1				
59	10	6		6	6	6	6	6		4	
60	5	4		4	4	4	4				
61	6										
62	6										
63	8	8		6	a 8	9	9				
64	5	3		4	a 4	4	4				
65	2	1		2	2	2	2		1		
66	4	3		3	3	2	2				
67	4	5		5	5	5	5				
68	4										
69	8										
70	4	6		6	6	6	6				
71	5									1	
72	4										
73	1										
74	2	S/L									

Erklärung der Abkürzungen:

Pat.	= Patient	Bil.	= Bilirubin
Bb.	= Blutbild	Ph.	= Phosphatase
Elph.	= Elektrophorese	H	= Harnstoff
BSP	= Bromsulfateinprobe		

PBJ = eiweißgebundenes Plasma-Jod
E = Eiweiß
BZ = Blutzucker
Son. = Sonstige Untersuchungen
a unter Ph. = alkalische Phosphatase
s unter Ph. = saure Phosphatase
N unter H = Stickstoff
L unter E = Eiweiß im Liquor
Kreat. = Kreatinin
S und L unter Elph. = Elektrophorese von Serum und Liquor

2.2. Art der Untersuchungen

Um eine Wirkung des Neuroleptikums Tiotixen auf den Kohlenhydrathaushalt des Menschen festzustellen, gingen wir in unserer Versuchsreihe so vor:

2.2.1. Durchführung des oralen Glukose-Doppelbelastungstest nach Staub - Traugott und

2.2.2. Bestimmung des Blutzuckers mit dem Auto-Analyzer "Technicon" (The Technicon Company Chauncey, New York), der nach einer Methode nach W. S. HOFFMAN (38) arbeitet.

2.2.1. Oraler Glukose-Belastungstest nach Staub - Traugott

Über das Vorgehen bei einem oralen Glukose-Belastungstest herrscht keine Einigkeit. So besteht Unklarheit über die Menge des Traubenzuckers, der zugeführt werden soll. Die Angaben schwanken zwischen 1 bzw. 1,75 g pro kg Sollgewicht und den pauschalen Mengen zwischen 50, 75 und 100 g Glukose.

In der Literatur findet sich der Hinweis, daß der Blutzuckerspiegel um so höher steige, je größer die peroral zugeführte Glukosemenge ist. Bei der Gabe von 150 - 200 g Glukose soll die Hyperglykämie noch nach zwei Stunden nachweisbar sein. Bei der Zufuhr von 100 g Glukose soll der Blutzuckerspiegel sich nach 2 Stunden bereits wieder der Norm genähert haben (H. STAUB 85). H. STAUB (85) führte 1921 Versuche mit verschiedenen Mengen von Glukose durch, um die Höhe und die Dauer der dadurch hervorgerufenen Hyperglykämie zu bestimmen. Weiter versuchte er, durch das Herabsetzen der zugeführten Glukosemenge die Dauer des Glukose-Toleranz-Testes herabzusetzen. Dabei fand er, daß durch das stufenweise Verringern der Glukosegabe (von 80, 40, 20 auf 10 g Glukose) fast proportional dazu auch eine geringere Höhe und Dauer der Hyperglykämie erreicht werden kann. Jedoch ist die Beeinflussung des Blutzuckers, die nach der Zufuhr von nur 10 g Glukose auftritt, nur gering und die Hyperglykämie von kurzer

Dauer. Schon ein Jahr später - 1923 - wies K. TRAUGOTT (92) nach, daß die Höhe der Hyperglykämie weitgehend unabhängig von der zugeführten Glukosemenge ist. Er stellte bei einer Gabe von 20 g Traubenzucker die gleiche Blutzuckererhöhung fest, wie bei der Zufuhr von 60 oder gar 100 g. Zu dem gleichen Ergebnis kamen H. FÖRSTER und H. MEHNERT (17) bei ihren Untersuchungen im Jahre 1967.

B. KNICK (46) gibt in seinem Buch "Diabetes-Diagnostik" 3 Arten zur Durchführung einer oralen Glukosebelastung an:

a) oraler Standard - Glukose - Test

mit einer einmaligen Gabe von 100 g Glukose nach zwölfstündigem Fasten in 400 ml Tee oder Wasser von etwa 25 Grad Celsius. Der Tee bzw. das Wasser können durch Zusatz von Frucht- oder Zitronensaft etwas schmackhafter gemacht werden. Innerhalb von 5 Minuten soll diese Lösung dann getrunken werden. Messungen des Blutzuckers: Nüchternwert, dann nach 30, 60 und 120 Minuten. Wenn nötig, auch noch nach 180 Minuten.

b) oraler Standard - Glukose - Test

mit einer einmaligen Gabe von 50 g Glukose in 300 ml Tee von ca. 25 Grad Celsius. Zusatz von Zitronensaft ist erlaubt, Trinkzeit 5

Minuten. Blutzuckerbestimmungen: Nüchternwert, nach 60, 120 und 180 Minuten.

c) orale Glukose - Doppelbelastung nach Staub - Traugott

mit einer zweimaligen Gabe von 50 g Glukose im Abstand von 90 Minuten oder einer Gabe von 1 g Glukose pro kg Körpergewicht. Blutzuckerbestimmungen: nüchtern, dann im Abstand von 15 Minuten bis zur 2. Stunde, danach alle 30 Minuten bis zur 4. Stunde nach Beginn des Testes.
Angaben über die Menge der zugeführten Flüssigkeit sowie über die Trinkzeit fehlen hier.

In Deutschland wird häufig der orale Glukose - Toleranz - Test nach den Angaben von CONN durchgeführt. Dabei werden 1,75 g Glukose/kg Idealgewicht verabreicht. Maximale Menge ist 150 g Glukose. Die Glukose wird in 250 ml Tee oder Wasser mit Citrettenzusatz aufgelöst und soll innerhalb von 5 bis 10 Minuten getrunken werden. Die Blutzuckerbestimmungen werden nüchtern, nach 60, 120 und 180 Minuten vorgenommen (K. OBERDISSE, H. BLANK und K. A. HÜTER 66; G. KAISER und A. W. HANUSCH 41 + 42; B. SACHSE und A. YAZDANFAR 74; PICKENS 1962 + 1967 - zit. nach B. SACHSE u. Mitarb. 74; CAMERINI-DAVALOS 1963 - zit. nach B. SACHSE 74).

H. OTTO (69) bevorzugte bei seinen Untersuchungen 1 g Glukose/kg Körpergewicht, geht dann aber in der Gesamtmenge nicht über 100 g Glukose hinaus, auch nicht bei Adipösen.

Die orale Glukosebelastung mit der einmaligen Gabe von 100 g Glukose führten auch P. BOTTERMANN (9), weiter WILKERSON - 1964 -, SCHILLING - 1965 - und B. KNICK - 1967 - letztere zit. nach B. SACHSE (74) und V. SCHLIACK, H. D. JUNG, A. KAEDING und G. ROST (76) bei ihren Versuchsreihen durch.

In der amerikanischen Literatur wird neben dem oralen Glukose-Toleranz-Test nach CONN (T. W. BURNS,R. E. BREGANT, H. J. van PEENAN und T. E. HOOD 10; S. S. FAJANS, J. W. CONN, A. ARBOR 15) vor allem der 100 g Glukose-Toleranz-Test beschrieben (G. W. McDONALD, G. F. FISHER und C. BURNHAM 14; N. S. HAYNER und Mitarb. 31; K. KOSAKA, Y. MIZUNO und T. KUZUYA 48; A. F. PERL 70; L. WAITZKIN 94 a + 94 b). Der Blutzucker wird nüchtern und nach 60 sowie 120 Minuten bestimmt.

Der "two-and-a-half-hour glucose-tolerance-test" mit 50 g Glukose in 180 - 250 ml Wasser gelöst wird in der englischen Literatur beschrieben (Y. GOTO und Mitarb. 24; W. H. H. MERIVALE 60). Die Blutzuckerbestimmung erfolgt nüchtern, dann alle 30 Minuten bis zur dritten Stunde nach der Glukosegabe.

Obwohl schon viele Arten von Glukosebelastungsproben - aus dem Wunsche heraus, eine exaktere und zuverlässigere Methode zu erhalten - existieren, es seien hier nur der Cortison-Glukose-Toleranz-Test nach FAJANS und CONN, der intravenöse Glukose - Toleranz-Test nach CONARD, der intravenöse Tolbutamid-Test nach UNGER und MADISON (KNICK 46) erwähnt, wird doch der oralen Glukosebelastung noch eine entscheidende Bedeutung bei der Aufdekkung von Kohlenhydratstoffwechselstörungen beigemessen (Y. GOTO und Mitarb. 24; H. FÖRSTER und H. MEHNERT 17; B. SACHSE und Mitarb. 74; L. WAITZKIN 94).

Bei unseren Untersuchungen wandten wir die Glukosedoppelbelastung nach Staub und Traugott an. Bei dieser Glukosebelastung werden zweimal 50 g Glukose im Abstand von 90 Minuten verabreicht. Wir entschlossen uns zu dieser Belastungsprobe, da sie - obwohl oft auch ablehnend beurteilt - (G. KAISER und A. W. HANUSCH 41) nach H. GUTSCHE (26) gerade durch die doppelte Gabe von Glukose die physiologischen Verhältnisse am besten nachahmt. Zudem wird bei der häufig üblichen Art, nur einmal 100 g Glukose zuzuführen, Übelkeit und Erbrechen beobachtet (P. BOTTERMANN 9; G. T. KENT und J. R. LEONARDS 44; J. R. LEONARDS und Mitarb. 57; K. OBERDISSE, H. BLANK und K. A. HÜTER 66). Um diese Begleiterscheinungen auszuschließen, hat man in Amerika eine neue Lösung, die

"Carbohydrate Loading solution CL" erprobt und eingeführt (G. T. KENT und J. R. LEONARDS 44; J. R. LEONARDS und Mitarb. 57). Ein weiterer Punkt ist bei der Zufuhr von 100 g Glukose von Wichtigkeit. Die große Menge Glukose, die innerhalb weniger Minuten aufgenommen wird, bleibt lange im Magen liegen und wird nicht resorbiert (J. R. LEONARDS, A. H. FREE zit. nach G. T. KENT und Mitarb. 44). Nach einer Stunde soll noch etwa die Hälfte der aufgenommenen Glukose im Magen anzutreffen sein.

Im einzelnen gingen wir bei unseren Glukosebelastungen nach Staub und Traugott wie folgt vor: Die Probanden erhielten am Abend vor Beginn der Glukosebelastung die letzte Mahlzeit (normale Krankenhauskost). Am Morgen wurde um 8 Uhr der Nüchternblutzucker bestimmt. Dazu wurde Kapillarblut aus der Fingerbeere verwendet. Anschließend erhielten die Versuchspersonen 50 g Glukose in 250 ml Wasser gelöst zu trinken. Die Trinkzeit durfte maximal 5 Minuten betragen. Die Blutzuckerbestimmungen erfolgten nach 30, 60 und 90 Minuten. Gleich nach der Blutentnahme zur Blutzuckerbestimmung nach 90 Minuten wurde die zweite Portion von 50 g Glukose in 250 ml Wasser gereicht. Die nächsten Blutzuckerbestimmungen wurden nach 120, 180 und 240 Minuten durchgeführt.

2.2.2. Blutzuckerbestimmungen mit dem Autoanalyzer "Technicon"

Blutzuckerbestimmungen wurden mit dem Autoanalyzer "Technicon", der nach einer modifizierten Methode nach W. S. HOFFMAN (38) arbeitet, durchgeführt. HOFFMAN entwickelte das Verfahren von J. A. HAWKINS und D. D. van SLYKE (30) aus dem Jahre 1929 weiter, das sich - obwohl es einfach und schnell durchführbar war - nicht allgemein durchsetzen konnte. Ihre Blutzuckerbestimmungen beruhen auf dem Vorgehen von HAGEDORN und JENSEN: das Blut wird zunächst enteiweißt, dann erfolgt die Reduktion von Kaliumhexacyanoferrat (III) zu Kaliumhexacyanoferrat (II) durch den Blutzucker. Das überschüssige $K_3 (Fe (CN)_6)$ oxydiert Kaliumjodid zu freiem Jod, welches dann mit Natriumthiosulfat titriert wird. Ihre Neuerung und Abkürzung des Verfahrens bestand darin, daß sie die Tatsache, daß die Ferricyankaliumlösung gelb und die vom Zucker reduzierte Ferrocyankaliumlösung farblos ist, nutzen. HAWKINS und van SLYKE bestimmten den Zeitpunkt bis zum völligen Farbumschlag - hervorgerufen durch die beendete Oxydation-Reduktion-Reaktion - und danach wurde die Glukose bestimmt. Eine exakte Messung der Glukose war jedoch erst bei HOFFMAN möglich, da er den Farbumschlag mit einem Kolorimeter genau bestimmen konnte. Seine Methode benötigte nur noch 7 Minuten Zeit, dabei kann

simultan mit der Blutzuckerbestimmung eine Probe zur Kontrolle der Kaliumferricyanidlösung durchgeführt werden.

Auf diesem Vorgehen nach HOFFMAN basiert nun auch die Arbeitsweise des Autoanalyzer "Technicon". Man entnimmt 0,05 ml Kapillarblut aus der Fingerbeere. Wir benutzten dazu die Blutpipetten nach Fortuna W. G. Co, Opticolor, die eine Gradeinteilung bei 0,05 und 0,1 ml besitzt. Die entnommenen 0,05 ml Blut werden in ein kleines Zylinderglas gegeben. Dazu werden 1 ml einer Salzlösung gegeben, die sich wie folgt zusammensetzt: 9,0 g Natriumchlorid, 0,3 g Ammoniumoxalat und 5,0 g Natriumfluorid dann auffüllen bis zu 1000 ml. So erhält man eine Lösung von 1,05 ml. Von diesen 1,05 ml werden vom Autoanalyzer 0,7 ml angesaugt und zur Blutzuckerbestimmung verwertet. Gleichzeitig laufen auch hier sogenannte Leerbestimmungen zur Kontrolle der Zusammensetzung der Kaliumferricyanidlösung mit. Die ermittelten Glukosewerte werden von dem Autoanalyzer graphisch dargestellt. Die Glukosekonzentration läßt sich dann an Hand einer Eichkurve bestimmen. Die Eichkurve erhält man, indem man Lösungen mit abgewogener Glukosemenge von z. B. 50, 100, 150, 200 mg/100 ml oder jeder beliebig größeren oder kleineren Konzentration durch den Autoanalyzer laufen läßt, der die von ihm ermittelte Glukosekonzentration aufzeigt.

3. Ergebnisse

3.1. Zeitliche Verteilung der durchgeführten Belastungen nach Staub-Traugott — Einteilung der Patienten in Gruppen je nach der Höhe der Dosis des Medikamentes

Insgesamt wurden bei den 73 Patienten 116 Glukose-Doppelbelastungen nach Staub und Traugott durchgeführt. Die erste Belastung erfolgte - wenn der Zustand des Patienten es erlaubte - vor Beginn der Therapie. So besitzen wir in einigen Fällen eine Kontrolle der Kohlenhydratstoffwechsellage ohne Einfluß von Medikamenten. Die nächste Kontrolle erfolgte dann meist in den ersten 10 Tagen der Behandlung, dann erneut im Zeitraum vom 16. - 20., und vom 21. - 25. Tag der Medikation. Vereinzelt konnten wir, bedingt durch die lange Dauer des stationären Aufenthaltes, Glukosebelastungen nach dem 26. - 30., 31. - 35., 36. - 40., 41. - 45., 46. - 50., 51. - 55. Tage der Medikation vornehmen. In einem Falle erfolgte noch eine Belastung am 81. Tage der Therapie. Die genaue zeitliche Verteilung der vorgenommenen Glukosedoppelbelastungen nach Staub-Traugott ist aus Tab. 3 zu ersehen. Die genaue Aufschlüsselung nach Medikamenten, die zum Zeitpunkt der Glukosebelastung verabreicht wurden, ist aus Tab. 4 im Anhang ersichtlich.

Zur Auswertung der gewonnenen Ergebnisse wurden die Patienten, die das gleiche Medikament bzw. die gleichen Medikamente erhielten, in einer Gruppe zusammengefaßt. Bei dem Medikament Tiotixen wurde zusätzlich eine Unterteilung je nach Größe der verabreichten Dosis vorgenommen. Damit wollten wir feststellen, ob vielleicht eine größere Dosis der Substanz einen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Patienten zeigt, während dies bei kleineren Dosierungen noch nicht feststellbar ist. In einer Gruppe faßten wir verschiedene Medikamente zusammen, die nur bei 1 oder 2 Patienten vertreten waren. Weiter wurden die beiden Patienten mit erhöhtem Blutzucker bzw. festgestelltem Diabetes in einer Gruppe gesondert betrachtet. Nach dieser Art der Einteilung erhielten wir die folgenden 31 Gruppierungen:

Gruppe 1: Leerversuche bei 27 Versuchspersonen
Gruppe 2: Tiotixen 3 x 2,5 mg/die bei 8 Vpn.
Gruppe 3: Tiotixen 3 x 5 bzw. 4 x 5 mg/die bei 2 Vpn.
Gruppe 4: Tiotixen mit Akineton bei 9 Vpn.
Gruppe 5: Tiotixen mit Valium bei 5 Vpn.
Gruppe 6: Tiotixen mit Akineton und Valium bei 2 Vpn.
Gruppe 7: Tiotixen mit Akineton und Haloperidol bei 2 Vpn.
Gruppe 8: Tiotixen mit Akineton und Tofranil bei 2 Vpn.
Gruppe 9: Tiotixen mit Akineton und Zentropil bei 1 Vp.
Gruppe 10: Tiotixen mit Melleril bei 2 Vpn.
Gruppe 11: Tiotixen mit Tofranil bei 1 Vp.
Gruppe 12: Tiotixen mit Haloperidol bei 1 Vp.
Gruppe 13: Tiotixen mit Aolept bei 1 Vp.

Gruppe 14: Tiotixen mit BVK, Vit. C und Speda bei 3 Vpn.
Gruppe 15: Tiotixen mit Taxilan und Haloperidol und Speda bei 2 Vpn.
Gruppe 16: Tiotixen mit Valium, Melleril und Speda bei 1 Vp.
Gruppe 17: Tiotixen mit Valium, Akineton und Akrinor bei 1 Vp.
Gruppe 18: Tiotixen mit D. H. E. und Distraneurin bei 1 Vp.
Gruppe 19: Taxilan bei 3 Vpn.
Gruppe 20: Taxilan und verschiedene Medikamente bei 5 Vpn.
Gruppe 21: IB 503 bei 8 Vpn.
Gruppe 22: IB 503 und verschiedene Medikamente bei 4 Vpn.
Gruppe 23: Lyogen bei 4 Vpn.
Gruppe 24: Lyogen und Phenergan bei 1 Vp.
Gruppe 25: Lyogen und Akineton bei 2 Vpn.
Gruppe 26: verschiedene Medikamente bei 6 Vpn.
Gruppe 27: Phasein bei 2 Vpn.
Gruppe 28: Phenergan bei 2 Vpn.
Gruppe 29: Melleril und andere Medikamente bei 3 Vpn.
Gruppe 30: Haloperidol mit Phenergan bei 2 Vpn.
Gruppe 31: Encephabol bei 1 Vp. mit Diabetes
Taxilan bei 1 Vp. mit erhöhtem Blutzucker

Nach dieser Aufteilung hatten wir also Patienten, die zur Zeit des oralen Glukosebelastungsversuches nach Staub und Traugott keine Medikamente erhielten - Leerversuche in Gruppe 1 zusammengefaßt -, Patienten, die Tiotixen allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten erhielten, weiter Patienten, die verschiedene Psychopharmaka - z. B. Lyogen und IB 503 - erhielten.

TAG DER BELASTUNG

LEERVERS.	1. - 5.	6. - 10.	11. - 15.	16. - 20.	21. - 25.	26. - 30.	31. - 35.	36. - 40.	41. - 45.	46. - 50.	. . .
1					1 TIO +				1 TIO +		
2					2 TIO +					2 TIO +	
3				3 TIO +			3 TIO +				
	4 TIO +				4 TIO +						
	5 TAX +										
	6 TIO				6 TIO						
	7 VAL			7 TIO +							
							8 TAX +				
		9 TIO +									
	10 TAX +										
	11 TIO +										
12											
	13 HALO+										
		14 TIO +									
	15 ZENT				15 TIO +						
	16 TIO +										
				17 TAX +							
					19 LYO						
20	20 HALO+			20 LYO +							
	21 TIO +										
22					22 LYO						
	23 VAL				23 TIO +						
	24 PHEN										
25-3 x											

Tab. 3: Zeitliche Verteilung der Glukosedoppelbelastungen

TAG DER BELASTUNG

LEERVERS:	1. - 5.	6. - 10.	11. - 15.	16. - 20.	21. - 25.	26. - 30.	31.-35.	36. - 40.	41.-45.	46.-50.	...	81. - 85.
26												
	27 PHEN											
28												
					29 TAX							
	30 MEL											
31			31 TAX+									
								32 TIO+				
33												
		34 PHAS										
35												
36												
37												
	38 LYO											
39												
	40 TAX											
	41 TIO				41 TIO							
42					42 TIO+							
	44 TIO				44 TIO+							44 TIO+
	45 TIO				45 TIO+	45 TIO+						
	46 ENC											
47	47 MEL+											
	48 TIO		48 TIO+									
				49 SAND	49 LYO+							
	50 TIO+				50 TIO+	50 TIO+		50 TIO+				

Fortsetzung von Tab. 3: Zeitliche Verteilung der Glukosedoppelbelastungen

TAG DER BELASTUNG

LEERVERS.	1. - 5.	6. - 10.	11. - 15.	16. - 20.	21. - 25.	26. - 30.	31.-35.	36.-40.	....	51. - 55.	...	81.-85.
	51 TAX											
	52 TIO				52 TIO +							
	53 TARA			53 SAND+								
54				54 SAND								
55				55 LYO +								
				56 LYO +		56 SAND+						
57				57 TIO +								
		58 DISTR										
	59 SAND									59 SAND		
60												
	61 TIO +		61 LAR +									
	62 TIO +											
	62 PHAS+											
63				63 SAND								
	64 SAND				64 SAND							
65												
	66 TIFO			66 TAX								
67												
	68 SAND											
	69 SAND+											
70				70 SAND								
	71 TIO +											
	72 TIO +											
						73 TIO +						
		74 TIO +										

Fortsetzung von Tab. 3: Zeitliche Verteilung der Glukosedoppelbelastungen

Fortsetzung zu Tabelle 3:

Erklärung der Abkürzungen:

Die Ziffern 1 - 74 bedeuten die fortlaufende Numerierung der Patienten.

Das Zeichen + bedeutet: es wurden noch weitere Medikamente außer dem angegebenen während der Belastungsperiode genommen.

Die Abkürzungen der Medikamente bedeuten:

ENC	= Encephabol,
HAL	= Haloperidol,
LAR	= Largactil,
LYO	= Lyogen,
MEL	= Melleril,
PHEN	= Phenergan,
PHAS	= Phasein,
SAND	= Sandolept,
TARA	= Taractan,
TAX	= Taxilan,
TIFO	= Tifomycin,
TIO	= Tiotixen,
VAL	= Valium,
ZEN	= Zentropil.

Die Nummer 18 erscheint nicht in dieser Zeitaufstellung, da bei diesem Probanden keine Angaben über den Therapiebeginn vorhan-

den waren.

Die Nummer 43 erscheint nicht, da, wie schon erwähnt, hier keine Glukosebelastung vorgenommen wurde.

3.1.1. Statistische Ermittlung der Ergebnisse

Bei diesen Gruppen wurden nun folgende Berechnungen durchgeführt:

3.1.1.1. Die Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN

Diese Methode - 1937 von FRIEDMAN entwickelt - ist anwendbar, wenn eine Stichprobe von N Individuen bezüglich einer veränderlichen Meßgröße unter K Bedingungen untersucht werden soll. Dazu wurde eine Zweiwegtabelle aufgestellt: die Anzahl N der Patienten wird in N Spalten eingetragen, in den einzelnen Reihen werden die gemessenen Blutzuckerwerte (Nüchternwert, Werte der 30., 60., 90., 120., 180. und 240. Minute) der Patienten eingetragen. Diese 7 Werte sind die Meßgrößen unter den 7 Bedingungen (= verschiedene Zeitpunkte). Nun werden die in dieser Weise aufgetragenen 7 Blut-

zuckerwerte jedes einzelnen Individuums nach ihrer Größe numeriert, d. h. mit einer Rangzahl versehen. Der kleinste Wert erhält den Rangplatz eins, der größte den Rangplatz 7. Die Rangplatzzahlen werden je Bedingung addiert, für jede der 7 Bedingungen ergibt sich so eine Rangsumme.

Geht man von der Hypothese aus, daß keine der Bedingungen einen systematischen Einfluß auf die Blutzuckerwerte hat, dann wären gleich große Rangsummen für alle Bedingungen zu erwarten. Zu keinem der 7 Meßzeitpunkte wären die Blutzuckerwerte dann überzufällig voneinander verschieden. Zeigt die statistische Analyse der Rangsummen einen systematischen Bedingungseinfluß, so kann dieser interpretiert werden, etwa so, daß zu bestimmten Meßzeitpunkten höhere bzw. niedrigere Blutzuckerwerte vorliegen als zu anderen. Die überzufällige Abweichung von der Gleichverteilung der Meßwerte kann z. B. daran liegen, und das wäre der empirisch erwartete Fall, daß die Blutzuckerwerte einen Gipfel nach der ersten Glukosegabe, die direkt nach der Ermittlung des Nüchternwertes gegeben wurde, zeigen und einen zweiten geringeren Gipfel nach der zweiten Glukosegabe, die nach der 90. Minute erfolgt. Liegt also dieser normaliter erwartete Fall im Verlauf des Glukose-Toleranz-Testes vor, werden die Rangsummen überzufällig voneinander abweichen. Dies bedeutet, daß einzelne unserer K = 7 Bedingungen

einen systematischen Einfluß auf die Verteilung der Meßwerte nehmen. Die Entscheidung darüber, ob die Rangsummenunterschiede noch als vom Zufall bedingt angesehen werden dürfen oder nicht, ist durch die Anwendung der X^2-Formel nach FRIEDMAN möglich. Und zwar ist:

$$X^2 = \frac{12}{N K (K + 1)} \sum_{j=1}^{K} T_j^2 - 3 N (K + 1) .$$

Dabei ist: N die Anzahl der Patienten

K die Anzahl der Bedingungen

T_j^2 die Summe der Rangsummenquadrate.

Die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt FG = K-1, in unserem Falle 6. Bei 6 Freiheitsgraden ist ein X^2 von 12,59 auf der 5% Stufe signifikant, d. h. Rangsummenverteilungen, deren Behandlung nach obengenannter Formel zu einem X^2-Wert von $\geq$ 12,59 führt, weichen überzufällig von der aus Gründen der interferenzstatistischen Methodik angelegten Gleichverteilungs-Hypothese ab.

Von unseren 31 aufgestellten Gruppen ergab sich bei 10 Gruppen eine

Signifikanz. Es handelt sich dabei um die folgenden Gruppen:

Gruppe 1 - Leerversuche
Gruppe 2 - Tiotixen 3 x 2,5 mg/die
Gruppe 4 - Tiotixen mit Akineton
Gruppe 5 - Tiotixen mit Valium
Gruppe 14 - Tiotixen mit BVK, Vit. C, Speda
Gruppe 20 - Taxilan mit verschiedenen Medikamenten
Gruppe 21 - IB 503
Gruppe 22 - IB 503 mit verschiedenen Medikamenten
Gruppe 23 - Lyogen
Gruppe 26 - verschiedene Medikamente.

Da die Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN nur ganz allgemein etwas über die Abweichung der Rangsummen untereinander aussagt, führten wir zur näheren Klärung, welche der Bedingung zur Ausbildung der Signifikanz beigetragen hat, den Test von WILCOXON und WILCOX durch.

3.1.1.2. Der Test nach WILCOXON und WILCOX

Er erlaubt uns einen Paarvergleich zwischen den einzelnen Rangsummen. Wir können hier von den Rangsummen, die wir bei der Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN gewonnen haben, ausgehen. Bei 7 Rangsummen

erhält man, schöpft man alle Möglichkeiten eines Vergleiches aus, 21 Paarvergleiche. Zur Durchführung des Tests werden die 7 Meßzeitpunkte nach der Größe ihrer Rangsummen in Spalten und Reihen angeordnet. Nun werden alle Möglichkeiten eines Vergleiches durchgegangen, d. h. wir bilden zu jedem Rangsummenpaar die dazugehörige absolute Differenz. So ergibt sich dann für unsere erste Gruppe (Leerversuche: Wir beschränkten uns hier auf 25 Personen, da die Tabellen nach WILCOXON und WILCOX eine kritische Differenz nur bis zu einem Werte von N = 25 nennen. So zogen wir bei Patient Nr. 25 den ambulant durchgeführten Glukose-Toleranz-Test vom 24. 10. aus der Tabelle heraus und Patient Nr. 42 entfiel ganz, da hier keine Angaben über den Nüchternblutzucker vorhanden waren.) folgende Matrix:

	MZ	0	180′	90′	60′	30′	120′
	RS	54	75	102	136	138,5	141,5
MZ	RS						
240′	51	3	24	51+	85+	87,5+	90,5+
0	54		21	48^{+}	82^{+}	$84,5^{+}$	$87,5^{+}$
180′	75			27	61^{+}	$63,5^{+}$	$66,5^{+}$
90′	102				34	36,5	39,5
60′	136					2,5	5,5
30′	138,5						3

MZ = Meßzeit

RS = Rangsumme

Mit Hilfe der von WILCOXON und WILCOX angegebenen Tabellen läßt sich die kritische Differenz für K = 7 und N = 25 ermitteln. Sie beträgt 41,1. Die in der Tabelle mit Stern versehenen absoluten Differenzen überschreiten diese angegebene kritische Differenz, d.h. sie sind bei zweiseitiger Frage auf dem Niveau von P = 10 % signifikant.

Bei den übrigen Gruppen wurde in der gleichen Weise verfahren.

Gruppe 2 (Tiotixen 3 x 2,5 mg/die) - K = 7, N = 8,

	MZ	240′	180′	90′	30′	60′	120′
	RS	15	32	33	42	42	49
MZ	RS						
0	11	4	21	22	31+	31+	38+
240′	15		17	18	27+	27+	34+
180′	32			1	10	10	17
90′	33				9	9	16
30′	42					0	7
60′	42						7

Gruppe 4 (Tiotixen mit Akineton) - K = 7, N = 9,

	MZ	240′	180′	90′	60′	30′	120′
	RS	17,5	32,5	36,5	44	52	52,5
MZ	RS						
0	17	0,5	15,5	19,5	27^{+}	35^{+}	$35,5^{+}$
240′	17,5		15	19	$26,5^{+}$	$34,5^{+}$	35^{+}
180′	32,5			4	11,5	19,5	20
90′	36,5				7,5	15,5	16
60′	44					8	8,5
30′	52						0,5

Gruppe 5 (Tiotixen mit Valium) - K = 7, N = 5,

	MZ	240′	180′	90′	30′	120′	60′
	RS	8	19	20	25	27,5	32,5
MZ	RS						
0	8	0	11	12	17	$19,5^{+}$	$24,5^{+}$
240′	8		11	12	17	$19,5^{+}$	$24,5^{+}$
180′	19			1	6	8,5	13,5
90′	20				5	7,5	12,5
30′	25					2,5	7,5
120′	27,5						5

Gruppe 14 (Tiotixen mit BVK, Vit. C und Speda) - K = 7, N = 3,

	MZ	0	90′	180′	120′	30′	60′
	RS	6	11	11	16	18	18
MZ	RS						
240′	4	2	7	7	12	14	14
0	6		5	5	10	12	12
90′	11			0	5	7	7
180′	11				5	7	7
120′	16					2	2
30′	18						0

Dieser Teil des Versuches führte zu keinen statistisch gesicherten Resultaten, was angesichts der geringen Anzahl von Patienten (N = 3) nicht überraschte.

Gruppe 20 (Taxilan mit versch. Medikamenten) - K = 7, N = 5,

	MZ	180′	240′	90′	120′	30′	60′
	RS	15,5	17	25	27	28	28,5
MZ	RS						
0	9	6,5	8	16	18	19^{+}	$19,5^{+}$
180′	15,5		1,5	9,5	11,5	12,5	13
240′	17			8	10	11	11,5
90′	25				2	3	3,5
120′	27					1	1,5
30′	28						1,5

Gruppe 21 (IB 503) - K = 7, N = 8,

	MZ	0	90′	180′	60′	30′	120′
	RS	16	26,5	31	42,5	46,5	47,5
MZ	RS						
240′	14	2	12,5	17	$28,5^{+}$	$32,5^{+}$	$33,5^{+}$
0	16		10,5	15	$26,5^{+}$	$30,5^{+}$	$31,5^{+}$
90′	26,5			4,5	16	20	21
120′	31				11,5	15,5	16,5
60′	42,5					4	5
30′	46,5						1

Gruppe 22 (IB 503 mit versch. Medikamenten) - K = 7, N = 4,

	MZ	240′	30′	180′	120′	90′	60′
	RS	8	17	17	19	20	27
MZ	RS						
0	4	4	13	13	15	16	23^{+}
240′	8		9	9	11	12	19^{+}
30′	17			0	2	3	10
180′	17				2	3	10
120′	19					1	8
90′	20						7

Gruppe 23 (Lyogen) - K = 7, N = 4,

	MZ	0	180′	90′	120′	60′	30′
	RS	7,5	11	16	20	24	27
MZ	RS						
240′	6,5	1	4,5	9,5	13,5	17,5^{+}	20,5^{+}
0	7,5		3,5	8,5	12,5	17,5+	19,5^{+}
180′	11			5	9	13	16
90′	16				4	8	11
120′	20					4	7
60′	24						3

Gruppe 26 (verschiedene Medikamente) - K = 7, N = 6,

	MZ	0	90′	180′	60′	120′	30′
	RS	10	19,5	25	33	35	36
MZ	RS						
240′	9,5	0,5	10	15,5	23,5^{+}	25,5^{+}	26,5^{+}
0	10		9,5	15	23^{+}	25^{+}	26^{+}
90′	19,5			5,5	13,5	15,5	16,5
180′	25				8	10	11
60′	33					2	3
120′	35						1

Mit Hilfe des Testes nach WILCOXON und WILCOX konnten wir diejenigen Rangsummenpaare ermitteln, die zur Ausbildung der Signifikanz in den einzelnen Gruppen führten. Empirisch ist diese Signifikanz bei einem normalen Verlauf des Glukose - Toleranz - Testes nach Staub-Traugott zu erwarten. Stellen wir nun einmal alle diese Rangsummenpaare unserer 10 Gruppen in einer Tabelle zusammen, so ergibt sich folgendes:

a) Signifikant über dem Nüchternwert liegen die Blutzuckerwerte zum Meßzeitpunkt:

30., 60., 90. und 120. Min. in der Gruppe 1,

30., 60. und 120. Min. in der Gruppe 2, 4, 21 + 26,

60. und 120. Min. in der Gruppe 5,

30. und 60. Min. in der Gruppe 20 + 23,

60. Min. in der Gruppe 22.

b) Signifikant über dem Blutzuckerwert der 180. Min. liegen die Blutzuckerwerte zum Meßzeitpunkt:

30., 60. und 120. Min. in der Gruppe 1.

c) Signifikant über dem Blutzuckerwert der 240. Min. liegen die Blutzuckerwerte zum Meßzeitpunkt:

30., 60., 90. und 120. Min. in der Gruppe 1,

30., 60. und 120. Min. in der Gruppe 2, 4, 21, 26,

60. und 120. Min. in der Gruppe 5,

60. Min. in der Gruppe 22,

30. und 60. Min. in der Gruppe 23.

Aus dem weitgehenden Übereinstimmen der signifikanten Meßzeitpunkte aller Gruppen läßt sich schließen, daß die in diesen Gruppen angewandten Medikamente (Tiotixen, Tiotixen mit Akineton und Tiotixen mit Valium, Tiotixen mit BVK, Vit. C und Speda, Taxilan mit versch. Medikamenten, IB 503, Lyogen und versch. Medikamente) keinen Einfluß auf den Verlauf der Blutzuckerkurven haben, da die gleichen signifikanten Meßpunkte auch bei der Gruppe 1 - den Leerversuchen - auftreten.

3.1.1.3. Der Vierfeldertest nach FISHER und YATES

Bei dem Test nach FISHER und YATES werden zwei Stichproben, die nach einem Alternativ-Merkmal aufgeteilt sind, daraufhin untersucht, ob sie als Zufallsstichproben aus einer durch die Randsummen repräsentierten Grundgesamtheit aufgefaßt werden können. Die einzelnen

Stichproben (hier unsere einzelnen Patientengruppen, die unter einer Therapie mit verschiedenen Medikamenten stehen) werden nach einem Alternativ-Merkmal aufgeteilt. Dieses Alternativ-Merkmal bilden wir aus dem Verhältnis, in dem die Blutzuckerwerte nach der ersten Glukosegabe (also die Meßwerte zur 30., 60. und 90. Minute) und die Blutzuckerwerte nach der 2. Glukosegabe (also die Meßwerte der 120., 180. und 240. Minute) zueinander stehen. Die jeweiligen 3 Meßwerte werden addiert und daraus das arithmetische Mittel gebildet.

Die statistische Null-Hypothese lautet nunmehr, daß die Relation der beiden gemittelten Meßwertperioden unter allen Bedingungen gleich ist. Eine dieser Bedingungen ist diejenige, der die Gruppe 1 ausgesetzt war, also der Leerversuch.

Das Resultat des Leerversuches zeigt bei 22 Probanden einen höheren Mittelwert der ersten 3 Meßwerte. 5 Probanden haben entweder in den beiden Perioden gleich große Mittelwerte oder die der zweiten Periode liegen höher. Es zeigt sich also bei der überwiegenden Anzahl der Probanden der normierte Verlauf des Glukose - Toleranz - Testes.

Die Null-Hypothese nimmt nun an, bei allen übrigen Gruppen werde sich dieselbe Reaktion oder eine nur zufällig von dieser verschie-

dene darstellen.

Das Vorgehen soll an einem Beispiel demonstriert werden. In unserer Gruppe 19 (Taxilan) ergibt sich bei 3 Probanden folgende Verteilung: bei 2 Probanden liegt der Mittelwert der ersten 3 Meßzeiten über dem Mittelwert der letzten 3 Meßzeiten. Bei der Gruppe 1 (Leerversuche) ergibt sich bei insgesamt 27 Probanden das Verhältnis 22 : 5. Tragen wir das Versuchsergebnis in ein Vierfelderschema ein.

Gruppe 19	2	a	b	1	3	a+b
Gruppe 1	22	c	d	5	27	c+d
	24			6	30	
	a+c		b+d		N	

a, b, c und d sind unsere 4 beobachteten Häufigkeiten. Die Frage, die zu stellen ist, lautet: Wie wahrscheinlich ist es, daß bei Geltung der Null-Hypothese diese Verteilung oder eine extremere auftritt?

Wir prüfen nun zunächst, wie groß die Einzelwahrscheinlichkeit dieser Verteilung ist.

Sie läßt sich nach

$$p = \frac{\binom{a+c}{a}\binom{b+d}{b}}{\binom{N}{a+b}}$$

berechnen. P folgt einer hypergeometrischen Verteilung.

Für unser Beispiel oben ergibt sich:

$$p_1 = \frac{\binom{2+22}{2}\binom{1+5}{1}}{\binom{30}{2+1}} = \frac{\binom{24}{2}\binom{6}{1}}{\binom{30}{3}}$$

$$p_1 = .4078$$

d. h. das gefundene Stichprobenergebnis ist mit p = 40,7 % unter der Null-Hypothese zu erwarten. Nun müssen wir noch alle Einzelwahrscheinlichkeiten ermitteln, die sich aus extremeren Verteilungen von a, b, c und d mit den gleichen Randsummen ergeben. Dazu verschieben wir in unserem Vierfelderschema unter Einhaltung der Konstanz der Randsummen die Häufigkeiten a, b, c und d zum nächst extremeren Ergebnis hin, d. h. das Feld mit der schwächsten Besetzung wird weiter verkleinert. Wir tun dies so oft, bis in einem Feld eine Null auftaucht, d. h. eine extremere Verteilung nicht mehr möglich ist.

3	0	3
21	6	27
24	6	30

$$p_2 = \frac{\binom{24}{3}\binom{6}{0}}{\binom{30}{3}}$$

$$p_2 = .4985$$

Die zusammengesetzte Wahrscheinlichkeit des gefundenen Stichprobenergebnisses beträgt:

$$P_z = p_1 + p_2$$

d. h. hier: $P_z = .40788 + .49852$

$P_z = .9064$.

Das ist der zusammengesetzte Wert dafür, daß unsere Gruppen 1 und 19 bezüglich des untersuchten Merkmals aus ein und derselben Grundgesamtheit stammen.

Bei dieser hohen Wahrscheinlichkeit muß die Null-Hypothese beibehalten werden. Sie kann nicht zurückgewiesen und durch die Alternativ-Hypothese ersetzt werden, die beiden Bedingungen würden sich in ihrem Effekt auf den Verlauf des Glukose-Toleranz-Tests unterscheiden.

Wie oben geschildert, werden nun in gleicher Weise alle 31 Gruppen untereinander verglichen. Die Ergebnisse sind in den folgenden zwei Tabellen zusammengefaßt.

In Tabelle 5 wurden alle die Gruppen, die die gleiche Anzahl von Probanden und das gleiche Verteilungsbild aufwiesen, in einer Zeile zusammengefaßt. Auf diese Weise konnten wir die Zahl der zu vergleichenden Gruppen auf 15 senken.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse des Vierfeldertests eingetragen.

Tabelle 5:

Gruppe	Probanden	1. ≥ 2. Max.	2. ≥ 1. Max.
1	27	22	5
2	8	5	3
3,6,8,10, 27,28,30	2	2	0
4	9	8	1
5, 20	5	5	0
7	2	0	2
9, 13, 16, 17, 18, 24	1	1	0
11, 12	1	0	1
14, 29	3	3	0
15, 25, 31	2	1	1
19	3	2	1
21	8	8	0
22	4	3	1
23	4	4	0
26	6	5	1

	2	3,6,8,10 27,28,30	4	5 20	7	9,13,16 17,18,24	11 12	14 29	15,25, 31	19	21	22	23	26
1	<.10	.68	<.10	<.10	.05	.82	.22	.57	.38	.91	<.10	<.10	<.10	<.10
2		.47	<.10	<.10	.22	.67	.45	.34	.67	.72	<.10	<.10	<.10	<.10
3,6,8,10 27,28,30			.82	1	.17	1	.33	1	.5	.6	1	.67	1	.75
4				<.10	.06	.9	.2	.75	.35	.96	<.10	<.10	<.10	<.10
5, 20					.05	1	.17	1	.29	.38	<.10	<.10	<.10	<.10
7						.34	1	.1	.5	.3	.02	.2	.07	.11
9,13,16, 17,18,24							.5	1	.67	.75	1	.8	1	.86
11, 12								.25	.67	.5	.11	.4	.2	.29
14, 29									.4	.5	1	.57	1	.67
15,25,31										.7	.2	.6	.33	.48
19											.27	.72	.43	.5
21												<.10	<.10	<.10
22													<.10	<.10
23														<.10

Tabelle 6

Auswertung der Tabelle 6:

Bezüglich der Paarungen, die zwischen Gruppen sehr geringen Umfanges durchgeführt wurden, ist eine Interpretation der Resultate nicht möglich. Es verbleiben 58 Fälle von Paarungen mit einer ausreichend großen Gruppe. Bei allen diesen Paarungen ergeben sich Wahrscheinlichkeiten von $< .10$, so daß die Null-Hypothese beibehalten werden muß, d. h. wir konnten keinen Erweis dafür liefern, daß sich die gesetzten Medikamentenbedingungen in ihrer Wirkung auf den Verlauf der Blutzuckerkurve des Glukosebelastungstests nach Staub-Traugott vom Leerversuch oder auch untereinander unterscheiden.

3.1.2. Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

Zusammenfassend können wir also feststellen, daß bei den 3 durchgeführten Tests (FRIEDMAN, WILCOXON und WILCOX sowie FISHER - YATES) kein signifikanter Einfluß der Medikamente auf den Kohlenhydrat - Stoffwechsel der Patienten eruierbar ist.

3.2. Einteilung der Patienten nach der Dauer der Therapie

In der ersten Zusammenstellung der Patienten waren wir von der Dosis des applizierten Medikamentes ausgegangen, die zeitliche Dauer der Behandlung war nicht berücksichtigt worden. Es besteht jedoch nun die Möglichkeit, daß die Medikamente einen Einfluß auf den Verlauf des Glukose-Toleranz-Tests zeigen, dieser sich aber nicht sofort abzeichnet, sondern erst nach Tagen oder gar Wochen der Applikation des Medikamentes deutlich wird. Aus diesem Grunde nahmen wir eine zweite Zusammenstellung der Patienten, diesmal nach der Dauer der Applikation des Medikamentes Tiotixen vor. Diese zweite Untersuchungsreihe besteht dann aus den folgenden 9 Gruppen:

1) Leerversuche mit 27 Versuchspersonen,
2) Tiotixen 1. - 10. Tag mit 6 Vpn.,
3) Tiotixen 21. - 30. Tag mit 2 Vpn.,
4) Tiotixen mit Zusatzmedikation 1. - 10. Tag mit 12 Vpn.,
5) Tiotixen mit Zusatzmedikation 11. - 20. Tag mit 3 Vpn.,
6) Tiotixen mit Zusatzmedikation 21. - 30. Tag mit 13 Vpn.,
7) Tiotixen mit Zusatzmedikation 31. - 40. Tag mit 3 Vpn.,
8) Tiotixen mit Zusatzmedikation 41. - 50. Tag mit 2 Vpn.,
9) Tiotixen mit Zusatzmedikation 81. - 90. Tag mit 1 Vpn.

3.2.1. Statistische Ermittlung der Ergebnisse

Analog zu der ersten Zusammenstellung wurden bei diesen Gruppen ebenfalls die Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN, der Test nach WILCOXON und WILCOX, sowie der Test nach FISHER und YATES durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefaßt.

3.2.1.1. Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN

Von den 8 aufgestellten Gruppen ergab sich bei 6 Gruppen eine Signifikanz. Es sind die Gruppen:

1) Leerversuche
2) Tiotixen 1. - 10. Tag
4) Tiotixen mit Zusatzmedikation 1. - 10. Tag
5) Tiotixen mit Zusatzmedikation 11. - 20. Tag
6) Tiotixen mit Zusatzmedikation 21. - 30. Tag
7) Tiotixen mit Zusatzmedikation 31. - 40. Tag

3.2.1.2. Test nach WILCOXON und WILCOX

Die Matrix der Gruppe 1 (Leerversuche) ist bei der ersten Untersu - chungsreihe angegeben.

Gruppe 2 (Tiotixen 1. - 10. Tag) - K = 7, N = 6,

	MZ	240′	180′	30′	60′	90′	120′
	RS	10	24,5	28	29,5	31	35
MZ	RS						
0	10	0	14,5	18	19,5	21^{+}	25^{+}
240′	10		14,5	18	19,5	21^{+}	25^{+}
180′	24,5			3,5	5	6,5	10,5
30′	28				1,5	3	7
60′	29,5					1,5	5,5
90′	31						4

Gruppe 4 (Tiotixen mit Zusatzmedikation 1. - 10. Tag)
K = 7, N = 12,

	MZ	240′	90′	180′	30′	120′	60′
	RS	24	45,5	48,5	64,5	66	67
MZ	RS						
0	19,5	4,5	26	29^{+}	45^{+}	$46,5^{+}$	$47,5^{+}$
240′	24		21,5	24,5	$40,5^{+}$	42^{+}	43^{+}
90′	45,5			3	19	20,5	21,5
180′	48,5				16	17,5	18,5
30′	64,5					1,5	2,5
120′	66						1

Gruppe 6 (Tiotixen mit Zusatzmedikation 21. - 30. Tag)

K = 7, N =13,

	MZ	240′	180′	90′	30′	60′	120′
	RS	37	44,5	48,5	66,5	69	72,5
MZ	RS						
0	26	11	18,5	22,5	40,5^{+}	43^{+}	46,5^{+}
240′	37		7,5	11,5	29,5	32^{+}	35,5^{+}
180′	44,5			4	22	24,5	28
90′	48,5				18	20,5	24
30′	66,5					2,5	6
60′	69						3,5

Gruppe 5 (Tiotixen mit Zusatzmedikation 11. - 20. Tag)

K = 7, N = 3,

	MZ	0	90′	180′	30′	120′	60′
	RS	5,5	10	13,5	16	16	19,5
MZ	RS						
240′	3,5	2	6,5	10	12,5	12,5	16^{+}
0	5,5		4,5	8	10,5	11,5	14
90′	10			3,5	6	6	9,5
180′	13,5				2,5	2,5	6
30′	16					0	3,5
120′	16						3,5

Gruppe 7 (Tiotixen mit Zusatzmedikation 31. - 40. Tag)

K = 7, N = 3,

	MZ	0	180′	30′	60′	90′	120′
	RS	5	9	16	16	16	18
MZ	RS						
240′	4	1	5	12	12	12	14
0	5		4	11	11	11	13
180′	9			7	7	7	9
30′	16				0	0	2
60′	16					0	2
90′	16						2

Dieser Teil des Versuches führte zu keinen statistisch gesicherten Resultaten, was angesichts der geringen Anzahl von Patienten (N = 3) nicht überrascht.

Stellen wir nun von allen Gruppen die Rangsummenpaare, die über der kritischen Differenz lagen, zusammen, so ergibt sich folgende Verteilung:

a) Signifikant über dem Nüchternwert liegen die Blutzuckerwerte zum Meßzeitpunkt:

30., 60., 90. und 120. Min. in Gruppe 1,

90. und 120. Min. in Gruppe 2,

30., 60., 120. und 180. Min. in der Gruppe 4,

30., 60. und 120. Min. in Gruppe 6.

b) Signifikant über dem Blutzuckerwert der 180. Min. sind die Blutzuckerwerte zum Meßzeitpunkt:

30., 60. und 120. Min. in Gruppe 1.

c) Signifikant über die Blutzuckerwerte der 240. Min. sind die Blutzuckerwerte zum Meßzeitpunkt:

30., 60., 90. und 120. Min. in Gruppe 1,

90. und 120. Min. in Gruppe 2,

30., 60. und 120. Min. in Gruppe 4,

60. Min. in Gruppe 5,

60. und 120. Min. in Gruppe 6.

Bei einem Vergleich der Gruppen, deren Probanden Tiotixen erhielten, mit der Gruppe 1 (Leerversuche), zeigen sich weitgehend die gleichen signifikanten Meßzeitpunkte. Ein Einfluß des Tiotixens auf den Verlauf des Glukose-Toleranz-Tests läßt sich also auch bei längerer Applikationszeit nicht feststellen.

3.2.1.3. Vierfelder-Test nach FISHER und YATES

Tabelle 7: Probandenanzahl pro Gruppe und die Verteilung der beiden Maxima

Gruppe	Probanden	1. ≥ 2. Max.	2. ≥ 1. Max.
1	27	22	5
2	6	5	1
3, 8	2	2	0
4	12	9	3
5, 7	3	3	0
6	13	7	6
9	1	1	0

Auswertung der Tabelle 8 von Seite 67:

Die Interpretation der Resultate bei den Gruppen mit nur geringem Umfang ist auch hier nicht möglich. Bei den restlichen Paarungen mit genügend großen Gruppen ergeben sich Wahrscheinlichkeiten von $<.10$, so daß die Null-Hypothese beibehalten werden muß.

	TIOTIXEN 1.-10.Tag	TIOTIXEN 21.-30.T. 41.-50.T.	TIOTIXEN+ ZM.* 1. - 10. Tag	TIOTIXEN+ ZM.* 11.-20. Tag 31.-40. Tag	TIOTIXEN+ZM.* 21. - 30. Tag	TIOTIXEN+ ZM.* 81. - 90. Tag
LEERVERSUCH	.10	.67980	.10	.56650	.10	.82143
TIOTIXEN 1. - 10. Tag		.75	.10	.88889	.10	.85714
TIOTIXEN 21.-30. Tag 41.-50. Tag			.78572	1	.6	1
TIOTIXEN+ZM.* 1. - 10. Tag				.8	.10	.76923
TIOTIXEN+ZM.* 11. - 20. Tag 31. - 40. Tag					.625	1
TIOTIXEN+ZM.* 21. - 30. Tag						.57143

Tabelle 8

* ZM = Zusatzmedikation

3.2.2. Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

Mit diesem zweiten Teil der Untersuchung ist somit erwiesen, daß Tiotixen auch bei längerer Applikation keinen Einfluß auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel der Patienten zeigt.

4. Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit der Literatur

Bei der Durchsicht der Literatur bietet sich, was die Wirkung von Psychopharmaka auf den Blutzucker betrifft, ein sehr buntes Bild.

4.1. Dibenzoazepin-Derivate

So berichten S. M. KAPLAN, J. W. MASS, J. M. PIXLEY und W. D. ROSS (43) über 3 Fälle, die Imipramin (Tofranil), das zu den Dibenzoazepin-Derivaten gehört, erhielten. Es handelt sich einmal um eine 57 Jahre alte Frau, bei der seit 3 Jahren ein Diabetes bekannt war. Sie erhielt 4 x 50 mg Imipramin/die oral für die Dauer von 6 Tagen und danach über den gleichen Zeitraum ein Pla-

cebo. Es konnte dabei folgendes beobachtet werden: Während der Placeboperiode stiegen die Blutzuckerwerte an, unter der Therapie mit Imipramin sanken die Werte. Bei dem 2. Fall, einer 49 Jahre alten Frau, wurde ein doppelter Blindversuch mit Imipramin durchgeführt. Bei dieser Patientin war ein Diabetes mit einem Nüchternblutzucker von 380 mg% diagnostiziert worden. Blutzucker und Urinzucker zeigten auch hier ein Ansteigen während der Placeboperiode und ein Abfall unter der Imipramintherapie. Der gleiche Verlauf zeigte sich bei einer 63 Jahre alten Patientin, deren Diabetes seit 35 Jahren bekannt war.

Unter der Tofranilbehandlung von depressiven Verstimmungszuständen sah D. SOYKA (84) bei den beiden Patienten, die gleichzeitig auch an einem Diabetes litten, keine Entgleisungen ihrer Stoffwechsellage. Bei einem Patienten wurde eine Senkung des Blutzuckers festgestellt.

Nachdem bei 2 Diabetikern mit einer Depression, die mit Tofranil behandelt wurde, eine Senkung der Blutzuckerwerte um 100 - 120 mg% von I. S. ASKEL (1) beobachtet worden war, wurden bei 10 Patienten (Diagnosen: Involutionsmelancholie, endogene Depression, reaktiv psychogene Depression) eine genauere Untersuchung vorgenommen. Kriterium war die Glukosetoleranzprobe vor und nach der Behandlung mit Tofranil. Der Blutzucker wurde nach HAGEDORN und JENSEN be-

stimmt. Mit Ausnahme einer schwer diabetischen Patientin war bei allen Patienten eine Steigerung der Glukosetoleranz zu verzeichnen, d. h. nach der Glukosebelastung wurden die Ausgangswerte schneller wieder erreicht. Als ein weiteres Kriterium dieser verbesserten Glukosetoleranz sah ASKEL die "Verkleinerung der Fläche" unter der Blutzuckerkurve an.

H. HIPPIUS, K. KANIG und H. SELBACH (36) berichten in "Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie" über einen 47jährigen Patienten, der seit 10 Jahren einen Diabetes hatte und wegen einer endogenen Depression mit einer kombinierten Therapie von Imipramin und Perazin (Taxilan - ein Phenothiazin-Derivat) - beide je 75 mg/die - behandelt wurde. Da die Blutzuckerwerte unter der Therapie absanken, konnte die Insulindosis gesenkt werden. Am 11. Behandlungstag kam es bei dem Patienten in der Nacht zu einem hypoglykämischen Schock. Er erbrach, aspirierte und verstarb.

Faßt man die Beobachtungen der angeführten Autoren über den Einfluß der Dibenzoazepin-Derivate auf den Kohlenhydratstoffwechsel zusammen, so muß man unter der Therapie mit Imipramin (Tofranil) und Perazin (Taxilan) auf eine Senkung des Blutzuckerspiegels bei den Patienten gefaßt sein.

4.2. Rauwolfia-Alkaloide

Über die Medikamente, die den Rauwolfia-Alkaloiden angehören, findet man bei A. HASSELBLATT und G. HAUN (29) den Hinweis, daß die Rauwolfiaverbindungen die Hypoglykämie, die man durch Sufonylharnstoff hervorrufen kann, unterbrechen.

E. BAUMANN (4) stellt fest, daß Reserpin den Blutzucker senkt, Phasein (Reserpin und Orphenadrin) dagegen diese Wirkung nicht aufweist.

G. SCHEURLE (75) behandelte 85 Frauen mit einer chronischen Schizophrenie über einen Zeitraum von im Mittel 124 Tagen (25 - 540 Tage) mit Reserpin, erst 10 mg/die, dann 4 mg, nach 4 - 6 Wochen wurde die Dosis auf 1 - 3 mg täglich herabgesetzt. Während der Kur beobachtete er nur in einem Fall einen Blutzuckeranstieg von 220 mg% in den ersten Tagen der Therapie, wobei die Werte vor der Kur mit Reserpin unauffällig waren. Nach Absetzen des Reserpins normalisierten sich die Werte sofort wieder.

Bei der Anwendung von Medikamenten, die der Reihe der Rauwolfia-Alkaloiden angehören, sollte der Blutzucker der Patienten beobachtet werden, da sowohl Anstieg wie auch ein Abfall möglich zu sein scheinen.

4.3. Phenothiazin - Derivate

Die Untersuchungen, die mit den Phenothiazinderivaten, mit dem Ziel eine diabetogene Wirkung zu beweisen oder auszuschließen, durchgeführt wurden, erbrachten recht unterschiedliche Ergebnisse.

A. BENITTE (1953) (5), S. COURVOISIER und Mitarb. (1953) (12), W. IRMER und F. H. KOSS (1953) (40), sowie H. LABORIT (1955) (55) fanden bei Verabreichung von Chlorpromazin zur Erreichung einer "pharmakologischen Hibernisation" statt der physiologischen Hypoglykämie eine langandauernde Hyperglykämie.

COURVOISIER (13) sah bei Kaninchen nach der Gabe von Chlorpromazin eine leichte Hyperglykämie. E. BERARD (6) sah dagegen bei Chlorpromazinanwendung keine signifikanten Veränderungen des Blutzuckers. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch D. NORMAN und W. A. HIESTAND (65) bei ihren Untersuchungen an Ratten. Die Tiere hatten 5 - 60 mg Chlorpromazin pro kg Körpergewicht erhalten.

Dagegen stehen die Untersuchungsergebnisse von CHARATAN und BARTLETT (11). Sie berichten über eine verminderte Glukosetoleranz beim Menschen, die sogar schon nach einmaliger intravenöser Zufuhr von 50 mg Chlorpromazin sichtbar wird. LINDAUR (58) bestätigte dies in seinen Tierversuchen.

In GORDON II (23) "Psychopharmacological Agents" (1967) findet sich der Hinweis, daß Chlorpromazin in der Dosierung von 25 - 30 mg i. m. oder 1,5 mg/kg i. v. einen Anstieg des Blutzuckers nach 60 Minuten hervorruft. Werden nach einer oralen Glukose - belastung mit 50 g Glukose 50 mg Chlorpromazin i. v. injiziert, so zeigt sich ein zeitlich verzögerter Abfall der Blutzuckerkurve. Weiter werden über Beobachtungen von Patienten, die mit Chlorpromazin behandelt wurden und auch Insulin erhielten, berichtet. Diese Patienten zeigten nach der Gabe von Insulin keine von der Norm abweichende Reaktionen.

A. HASSELBLATT und R. SCHUSTER (28) untersuchten 1958 an stoffwechselgesunden Kaninchen von 2 - 3 kg Körpergewicht den Einfluß des Phenothiazin-Derivates Megaphen und die Wirkung des Barbiturates Veronal auf die Rastinonhypoglykämie. Die Tiere erhielten nach einer Nahrungskarenz von 24 Stunden in Infusionen - zuerst getrennt, dann untereinander kombiniert -

A) Rastinon: 72 mg/kg/Std.,

B) Alt-Insulin 0,3 E/kg/Std.,

C) Megaphen 10 mg/kg/Std.,

D) Veronal-Natrium 100 mg/kg/Std.,

E) Glukose 500 mg/kg/Std.

Die Blutzuckerkonzentrationen wurden nach der Methode von HAGEDORN und JENSEN bestimmt.

Die Versuche erbrachten folgende Ergebnisse:

1) Eine Zunahme der Blutzuckerkonzentration in der letzten Stunde bei einer Megaphen - Infusion von 3 Stunden Dauer.

2) Eine 3stündige Veronal - Infusion zeigte keine Veränderungen der Blutzuckerkonzentrationen.

3) Gleichzeitige Infusion von Rastinon und Veronal rief eine Verzögerung des Blutzuckerabfalls hervor.

4) Nach der Infusion von Rastinon und Megaphen konnte die nach Rastinon sonst auftretende Hypoglykämie nicht beobachtet werden.

Die beobachteten Veränderungen der Rastinonhypoglykämie durch Veronal und auch Megaphen waren signifikant.

Die Blutzuckersenkung nach Insulin wurde von beiden Medikamenten nicht beeinflußt.

Schon 1956 hatte RYALL (73) die Wirkung von Megaphen auf die

Insulinhypoglykämie bei Kaninchen untersucht. Er gab 5 mg Megaphen pro kg Körpergewicht. Die Hypoglykämie, die nach Insulin und der oben genannten Megaphendosis auftrat, war bei seinen Versuchstieren signifikant geringer als bei Kontrolltieren. In weiteren Untersuchungen konnte RYALL diese Wirkung des Megaphens bestätigen. Er stellte fest, daß bei Mäusen, die mit Chlorpromazin vorbehandelt waren, die Insulinkrampfschwelle signifikant heraufgesetzt war. Auch konnte er im Versuch nachweisen, daß die Todesfälle nach dem Insulinschock vermindert werden konnten, wenn Chlorpromazin vorher verabreicht wurde. Diese letztere Wirkung ist nach M. FALCON (16) nur mit größeren Dosen von Chlorpromazin zu erreichen. Kleine bis mittlere Dosen reichen nach seiner Ansicht nicht aus, um einen solchen Effekt zu erzielen.

In ähnlicher Weise äußern sich K. OPITZ und A. LOESER (68). Bei ihren Untersuchungen, die sie an Ratten durchführten, überprüften sie den Einfluß von Chlorpromazin auf Insulin, Tolbutamid (Rastinon) und Dimethylgyanid. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Wirkung kleiner bis mittlerer Dosen von Insulin durch Chlorpromazin aufgehoben werden kann.

Über eine antagonistische Wirkung von Megaphen und Insulin be-

richtet auch V. FRYDL (18). V. P. KUTIN (54) beobachtete bei der Behandlung von Schizophrenen eine Hyperglykämie, die durch Megaphen hervorgerufen wurde und die die Wirkung von Insulin abschwächte. Die Veränderungen des Blutzuckers, so stellt er fest, sind von der Dosis abhängig.

Mit dem gleichen Problem: Einfluß von Megaphen auf die Wirkung des Insulins, beschäftigte sich G. ZILLINGER (97) in seiner Veröffentlichung "Klinische Versuche mit der Kombination Megaphen-Insulin". Auch er geht der Frage nach, ob Megaphen eine Wirkung auf kleine Insulindosen zeigt oder ob Megaphen gar die Wirkung von Insulin "potenziert".

In einem ersten Versuch mit 5 Probanden gab er am ersten Tag 8 E Altinsulin i. m., am 2. Tag 25 mg Megaphen i. m., am 3. Tag beide Mittel in der gleichen Dosis, am 4. Tag wieder 16 E Insulin und am 5. Tag 25 mg Megaphen und 16 E Insulin. Bei dieser Versuchsanordnung war eine wesentliche Verstärkung der Insulinwirkung nicht feststellbar, auch beobachtete er keine bedrohlichen hypoglykämischen Werte bei seinen Probanden.

In dem zweiten Versuch erhielten 24 Probanden in der gleichen Anordnung wie im ersten Versuch 16 E Insulin, dann 16 E Insulin und 25 mg Megaphen. Vier Pro-

banden erhielten sogar 50 mg Megaphen. Auch hier war kein wesentlicher Einfluß des Megaphens auf die Wirkung des Insulins feststellbar. In einem Fall trat eine geringe Verstärkung der Insulinwirkung auf.

Mit dieser Feststellung: kein wesentlicher Einfluß des Megaphens auf die Wirkung des Insulins, stimmt G. ZILLINGER (97) mit A. HASSELBLATT und G. HAUN (29) überein. Letztere erkennen eine Wirkung des Megaphens auf die Insulinhypoglykämie, wie sie z. B. von RYALL berichtet wird, nicht an. Nach ihrer Ansicht wirken Megaphen und auch das von ihnen untersuchte Veronal nur ganz spezifisch auf die Rastinonhypoglykämie.

E. LÜTDKE (59) untersuchte 1963 bei 6 Diabetikern, die Rastinon erhielten, die Wirkung von Chlorpromazin. Die Verabreichung von Rastinon senkte den Blutzuckerspiegel. Bei einer Kombination von Rastinon mit Chlorpromazin trat ein verspäteter Abfall des Blutzuckers auf.

Wenige Wochen zuvor hatten M. HÜDEPOHL und K. LEDERBOGEN (39) fast die gleichen Versuche an 6 stoffwechselgesunden Patienten durchgeführt. Rastinon (7 mg/kg/Std.) bewirkte auch bei diesen Patienten einen Abfall des Blutzuckerspiegels. Bei einer Gabe von

0,5 mg/kg/Std. Chlorpromazin erfolgte ein geringer Anstieg des Blutzuckerspiegels, bei der Dosis von 1 - 2 mg/kg/Std. traten deutlich hyperglykämische Werte auf. Bei der gemeinsamen Verabreichung von Rastinon und Chlorpromazin sanken die Blutzuckerwerte nicht signifikant ab, was den Schluß zuläßt, daß Megaphen die Wirkung von Rastinon wenn auch nicht ganz aufhebt, so doch zumindest hemmt.

Vergleicht man die Ergebnisse der beiden letzten Untersuchungen, so muß man wohl eine unterschiedliche Reaktion von stoffwechselgesunden auf der einen Seite und diabetischen Patienten auf der anderen Seite bei der Anwendung von Chlorpromazin annehmen. Weitere Untersuchungen über den Einfluß von Phenothiazin-Derivaten auf den Stoffwechsel von Diabetikern seien noch kurz angeführt.

Bei 2 Diabetikerinnen, die Phenothiazine erhielten, sahen W. KREBS und S. JEGZENTIS (49) einmal eine starke Glycämie mit Glucosurie, in dem 2. Fall eine sehr ausgeprägte Glucosurie. Die Symptome gingen bei beiden Patientinnen nach dem Absetzen der Medikamente zurück.

L. WAITZKIN (94) konnte bei seinen Untersuchungen von verschiedenen Phenothiazinpräparaten an einem großen psychiatrischen Patienten-

gut keinen signifikanten Einfluß dieser Medikamente bei den positiv verlaufenden Glukose-Toleranz-Testen feststellen.

Eine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne einer Labilität schreibt U. RENKER (71) den Phenothiazin-Derivaten zu. Diese Labilität, die sich im Auftreten sowohl erhöhter als auch erniedrigter Blutzuckerwerte nach der Verabfolgung von Chlorpromazin zeigt, soll sich ganz besonders deutlich bei Diabetikern manifestieren. Stoffwechselgesunde Personen sind weniger anfällig (H. HIPPIUS, K. KANIG, H. SELBACH 36; U. RENKER 71). Interessant ist, daß die Auswirkungen des Chlorpromazins auch je nach Art des Insulins schwanken kann. U. RENKER (71) führte bei Diabetikern folgenden Versuch durch:

a) Diabetiker, die mit Depot-Insulin behandelt wurden: sie erhielten am Morgen 50 mg Chlorpromazin i. m., die morgendliche Insulindosis wurde nicht gegeben, auch erhielten die Patienten kein Frühstück.

Bei diesen Probanden konnte RENKER erhöhte Blutzuckerwerte feststellen.

b) Diabetiker, die mit Alt-Insulin behandelt wurden: der Versuchsverlauf war der gleiche wie unter a).

Diese Probanden zeigten sowohl hypoglykämische, als auch hyperglykämische Werte.

In dem zweiten Teil der Versuchsreihe erhielten die Gruppen a und b die von ihnen täglich benötigte Insulinmenge mit dem Chlorpromazin zusammen.

Bei diesem Vorgehen zeigten beide Gruppen ein Absinken des Blutzuckerspiegels.

Mit einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels nach Chlorpromazintherapie ist zu rechnen. In "Side effects of drugs" berichtet L. MEYLER (61), daß das diabetische Coma unter der Therapie von Chlorpromazin schneller erreicht werden kann und dann auch wesentlich tiefer ist.

Eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels beobachtete auch E. THONNARD-NEUMANN (91). Er sah eine von der Dosis abhängige diabetogene Wirkung der Phenothiazine. Bei Dosen von unter 100 mg Chlorpromazin pro Tag bekamen 4 von 116 Patienten einen Diabetes. Bei Dosen von über 100 mg Chlorpromazin pro Tag hatte jeder 4. Patient einen Diabetes. Der Diabetes trat einige Monate nach Beginn der Therapie auf. Spontane Remissionen wurden bei diesen Beobachtungen nach Absetzen bzw. Reduzieren der Phenothiazin-Therapie in

25 % der Fälle registriert.

L. SCHWARZ und R. MUNOZ (80) berichten über 850 Patienten, die mit Chlorpromazin behandelt wurden.

Bei 5 Patienten (es handelte sich um übergewichtige und ältere Patienten mit Diabetes in der Familienanamnese) kam es zu länger anhaltenden Hyperglykämien, die noch 12 Monate nach der Therapie wie ein Diabetes behandelt werden mußten.

22 Patienten mit einem Diabetes zeigten zwar ebenfalls Erhöhungen des Blutzuckerspiegels, doch ergab sich keine Signifikanz.

Eine Senkung des Blutzuckers als Folge der Anwendung von Phenothiazinen stellten LANDO und CIOCATTO (zit. nach KLEINSORGE 45) fest.

K. RÖSNER (45) überprüfte die Wirkung des Mepazin (Pacatal) auf den Nüchternblutzucker von 10 gesunden Personen beiderlei Geschlechts (Alter 21 - 36 J.). Er verabreichte 100 mg Pacatal langsam i. m. Der Blutzucker wurde nach CRECELIUS und SEIFERT aus dem Kapillarblut der Fingerbeere bestimmt. Er fand, nachdem er die Fehlerbreite der Methode mit in die Interpretation seiner Ergebnisse einbezog, keinen nennenswerten blutzuckersenkenden Effekt des

Phenothiazin - Derivates.

Um die Aussage, daß eine Chlorpromazingabe die durch 50 g Glucose ausgelöste Hyperglykämie verlängere, zu überprüfen, wurden insgesamt 50 gesunde Personen dem Glukose-Doppelbelastungstest nach Staub - Traugott unterworfen. Beim ersten Teil erhielten die Personen die normale Krankenhausvollkost. Zwei bis drei Tage später erfolgte der zweite Teil des Versuches. Eine Stunde vor der ersten Gabe von 50 g Glucose wurden 100 mg Chlorpromazin bzw. Pacatal i. m. injiziert. Der Blutzucker wurde wieder aus dem Kapillarblut nach der Methode von CRECELIUS und SEIFERT bestimmt. Die aus den Mittelwerten aller Versuchspersonen gewonnenen Kurven a) ohne Medikamente und b) mit Chlorpromazin bzw. Mepazin waren fast identisch. RÖSNER stellt somit fest, daß Chlorpromazin bzw. Pacatal keinen signifikanten Einfluß auf den Verlauf der Staub-Traugott-Kurve haben.

4.4. Thioxanthen - Derivate

Ist der Einfluß einzelner Phenothiazin-Derivate auf den Kohlenhydratstoffwechsel schon relativ gut untersucht, so findet man bei den Thiox-

anthen-Derivaten in der Literatur nur sehr spärliche Hinweise auf eine mögliche diabetogene Wirkung.

A. A. SUGERMAN, F. J. LICHTIGFELD und J. HERRMANN (89) berichten über Clopenthixol, ein Thioxanthenderivat, das in Europa als Ciatyl® im Handel erhältlich ist. Bei den 12 Patienten mit chronischer Schizophrenie (Alter 31 - 45 J.), die Clopenthixol erhielten, war die regelmäßige Urinkontrolle ohne Befund.

W. KREBS und S. JEGZENTIS (49) beobachteten bei einem 63jährigen klinisch gesunden Patienten pathologische Blutzuckerwerte, nachdem er 640 mg Chlorprothixen (Truxal) innerhalb 3 Wochen erhalten hatte. Sie fordern deshalb bei der Anwendung von Phenothiazinen und ihnen verwandten Medikamenten, wie z. B. die Thioxanthene, eine Überwachung des Blutzuckers.

Im GORDON II (23) "Psychopharmacological Agents" (1967) findet sich der Hinweis, daß Chlorprothixen die Hypoglykämie, die durch Sulfonylharnstoffe und Insulin bei Ratten experimentell hervorgerufen wurde, abschwächt.

4.5. Tiotixen

Über Tiotixen, dessen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel wir besonders untersuchten, da wegen seiner sulfonamidähnlichen Seitenkette und auch aus seiner Verwandtschaft zu den Phenothiazinen her eine Wirkung auf den Blutzucker im Sinne einer Erhöhung möglich erschien, sind nur vereinzelt Angaben vorhanden, auch sind diese dann nur sehr unvollständig.

D. M. GALLANT und Mitarb. (19), R. F. OLIVEROS und Mitarb. (67) sowie A. SUGERMAN und Mitarb. (89), die chronisch schizophrene Patienten mit Tiotixen behandelten, berichten, daß die Urinanalysen ohne einen pathologischen Befund waren. M. B. BISHOP, T. E. FULMER und D. M. GALLANT (7), R. F. OLIVEROS und Mitarb. (67), J. SIMEON und Mitarb. (82) und A. WOLPERT und Mitarb. (96) fanden bei ihren Patienten, die Tiotixen erhielten, keine signifikanten Veränderungen der Laborwerte.

F. G. STOCKHAUSEN (86) sah bei den wöchentlichen Kontrollen auf Zucker im Urin keine signifikanten Veränderungen während der Therapie mit Tiotixen.

G. GANN (20), der seit 1965 Patienten mit "Psychosen aus dem

schizophrenen Formenkreis" mit Tiotixen behandelt, überprüfte bei 55 weiblichen Patienten vor, während und nach der Therapie den Nüchternblutzucker. Die ermittelten Werte waren unauffällig.

"Einen diabetogenen Effekt der Substanz sahen wir nicht", berichtet E. M. ROTTKA (72), der 42 chronisch schizophrene Frauen im Alter von 20 - 60 Jahren über 16 - 28 Wochen mit Tiotixen behandelte und Blutzuckerkontrollen bei 4 Patientinnen nach 2 und 2 1/2 Monaten vornahm, und bei 18 Patientinnen nach 6 und 6 1/2 Monaten Behandlungsdauer.

Bei den von uns untersuchten 73 Patienten konnten wir, wie bereits festgestellt wurde, keinen Einfluß des Tiotixens auf den Verlauf der Glukose-Belastungskurve feststellen. Auch die übrigen angewandten Psychopharmaka zeigten keinen Effekt in dieser Hinsicht.

5. Auswertung der graphisch dargestellten Glukosebelastungskurven

Sehen wir uns einmal die Glukose-Belastungskurven (Kurven im Anhang zu ersehen) bei den einzelnen Patienten an, so finden sich darunter durchaus pathologische Verläufe, d. h. daß z. B. das zweite

Maximum höher als das erste Maximum liegt. Ganz allgemein unterscheidet man bei dem Verlauf der Belastungskurve nach Staub-Traugott zwei Effekte:

a) den positiven Staub-Traugott-Effekt,

bei dem der erneute Blutzuckeranstieg nach der zweiten Gabe von 50 g Glukose hinter dem ersten zurückbleibt oder auch ganz fehlt. Dies ist bei Gesunden der Fall, denn die zweite Glukosemenge wird zu einem Zeitpunkt gegeben, wo die Insulinproduktion - hervorgerufen durch die erste Gabe von 50 g Glukose - besonders stark ist. Weiter kennt man

b) den negativen Staub-Traugott-Effekt,

bei dem der Blutzuckeranstieg nach der zweiten Glukosegabe gleich stark oder stärker als nach der ersten Glukosegabe ist. Dies ist der Fall bei Diabetikern als Ausdruck des Ausbleibens oder des Unvermögens einer starken Insulinabsonderung auf die zuerst verabfolgte Glukosemenge.

Trotz dieser sehr einfachen Einteilung erweist es sich als recht schwierig, den Verlauf der einzelnen Kurven zu beurteilen und sie als pathologisch oder als noch physiologisch einzustufen, da recht unterschiedliche Ansichten darüber existieren. Wir haben im folgenden einmal

die Richtlinien, die von einigen Autoren angegeben werden, zusammengestellt.

5.1. Auswertungsrichtlinien nach der Literatur

Es gilt ganz allgemein als ein Zeichen des pathologischen Verlaufes der Blutzuckerkurve, wenn ein insgesamt erhöhtes Niveau (HERRNRING, RAUSCH, WOHLERS 35) oder ein protrahierter Abfall (HENNING 34) vorliegt.

MÜLLER-SEIFERT (63) sieht die Grenzen des normalen Nüchternblutzuckers im Bereich von 70 - 120 $\pm$ 5 mg%, was mit SCRIBA, SCHWARZ und HOFMANN (81), die 100 mg% und HALLMANN (27), der 120 mg% als oberste Grenze ansieht, in etwa übereinstimmt.

Für das erste Maximum der Blutzuckerkurve, das nach der ersten Gabe von 50 g Glukose erreicht wird, gilt nach MÜLLER-SEIFERT (63) jeder Wert über 180 mg% als pathologisch, weiter ist der Verlauf als pathologisch zu bezeichnen, wenn nicht bis zur 60. Minute ein Abfall der Kurve zu erkennen ist. Dies wird von HALLMANN (27)

ebenfalls als ein wichtiges Kriterium angeführt. Ein wenig höher liegt die Grenze der Norm bei GITTER-HEILMEYER (22), H. KÜCHMEISTER (51), SCRIBA, SCHWARZ und HOFMANN (81) und S. E. STRAUZENBERG (87). Sie betrachten den Wert erst dann als pathologisch, wenn er 100 % über dem Nüchternblutzuckerwert liegt. HENNING (34) sieht den Verlauf des ersten Kurvenanteils als pathologisch erhöht an, wenn der Anstiegsindex der Kurve über 1,6 - 1,8 liegt.

Für einen pathologischen Kurvenverlauf spricht weiter ein zweiter Gipfel, der höher als der erste Gipfel gelegen ist (MÜLLER-SEIFERT 63, HALLMANN 27, HERRNRING, RAUSCH und WOHLERS 35). Ein deutliches zweites Maximum reicht bei HENNING (34) aus, um einen pathologischen Verlauf der Kurve zu markieren.

SCRIBA, SCHWARZ und HOFMANN (81) sehen das überhöhte zweite Maximum dagegen erst dann als pathologisch an, wenn es 20 mg% über dem ersten liegt. Ähnlich ist die Beurteilung bei GITTER-HEILMEYER (22), KÜCHMEISTER (51) und STRAUZENBERG (87). Ihren zweiten Gipfel der Blutzuckerbelastungskurve sehen sie dann als pathologisch an, wenn er 20 % über dem ersten Gipfel liegt. HERRNRING, RAUSCH und WOHLERS (35) gehen in ihren Forderungen noch weiter, sie sehen das zweite Maximum als pathologisch erst

dann an, wenn es 50 % über das erste erhöht ist.

Ein weiterer markanter Punkt bei der Betrachtung des Kurvenverlaufes ist der Blutzuckerwert zur 180. Minute. Nach HALLMANN (27), MÜLLER-SEIFERT (63) sowie STRAUZENBERG (87) soll der Nüchternblutzuckerwert zur 180. Minute wieder erreicht sein. Liegt er noch 20 % über dem Nüchternblutzuckerwert, so sehen ihn SCRIBA, SCHWARZ und HOFMANN (81) als pathologisch an.

5.2. Auswertung

Diese Richtlinien legten wir unseren Auswertungen der Glukose-Belastungskurven nach Staub-Traugott zugrunde. Dabei wurde auch die Fehlerbreite unserer Methode berücksichtigt. Bei der Blutzuckerbestimmung mit Hilfe des Autoanalyzers "Technicon" gibt es zwei Quellen für Ablesefehler, die das Ergebnis beeinträchtigen können.

Der erste Ablesefehler tritt bei der Entnahme von 0,05 ml Blut mit Hilfe der Blutzuckerpipette auf. Wie schon erwähnt, benutzten wir Pipetten, die nur zwei Skaleneinteilungen haben, bei 0,05 und bei

0,1 ml. Legen wir nun eine Ableseungenauigkeit von ± 1 mm fest, so ergibt sich eine Fehlerbreite der entnommenen Blutmenge von ± 0,002 ml, was 4 % entspricht.

Bei dem Ablesen der Blutzuckerwerte von der von dem Autoanalyzer aufgezeichneten Kurve liegt die zweite Quelle für Ablesefehler. Hier legten wir eine Ableseungenauigkeit von ± 1 Teilstrich fest, was eine Fehlerbreite der abgelesenen Werte von ± 5 mg% bedingt.

5.2.1. Patienten unter der Therapie mit Tiotixen

Untersuchen wir nun einmal die Glukose-Belastungskurven nach Staub-Traugott bei einigen Probanden, die Tiotixen allein oder in Kombination mit anderen Psychopharmaka erhielten.

Aus der Tabelle 9 sind die Probanden und die zeitliche Verteilung der Belastungen nach Staub-Traugott zu ersehen.

Tab. 9: Zeitliche Verteilung der Belastungen nach Staub - Traugott bei den einzelnen Probanden.

Pat.	Leervers.	11.-20.T.	21.-30.T.	31.-40.T.	41.-50.T.
1	X	Tio +			Tio +
2	X	Tio +			Tio +
3	X	Tio +		Tio +	
42	X		Tio +		
57	X	Tio +			

\+ in der Tabelle bedeutet: es wurden noch andere Psychopharmaka gegeben. Die genaue Aufschlüsselung findet sich im Anhang - Tab. 4.

Betrachten wir zuerst die 3 Belastungskurven bei Proband 1. Läßt sich eine Tendenz bei den 3 Verläufen feststellen?

a) Leerversuch = Glukosebelastung vor Beginn der Therapie.

Das Bild der Glukosebelastungskurve erscheint bei flüchtigem Hinblick als normal. Nach den strengeren Richtlinien, die wir oben angeführt haben, ist ein verzögerter Anstieg der Kurve zu beanstanden; weiter ist der Blutzuckerwert der 180. Minute noch 45 mg% höher als der Wert des Nüchternblutzuckers.

b) Belastungskurve am 20. Tag der Behandlung mit Tiotixen, kombiniert mit anderen Psychopharmaka.

Das Bild ist ähnlich dem bei dem Leerversuch, ganz allgemein liegt die Kurve jedoch auf einem weit niedrigeren Niveau.

c) Glukose-Belastungskurve am 43. Tag der Medikation mit Tiotixen und Zusatzpharmaka.

Auch hier bietet sich das im wesentlichen gleiche Verlaufsbild wie bei a und b. Das gesamte Niveau der Kurve ist wieder erhöht, erreicht aber nicht die anfängliche Höhe.

Bei Proband 2 haben wir genau die gleiche Zeitverteilung der Glukosebelastungen nach Staub-Traugott wie bei Proband 1. Hier muß man bei der Betrachtung jedoch feststellen, daß die Verläufe viel unruhiger sind. Wir finden

a) bei der Glukosebelastung ohne Psychopharmaka bereits einen deutlich pathologischen Verlauf, der durch folgende Punkte charakterisiert ist: Es liegt ein deutliches 2. Maximum vor, das mit 25 mg% = 18,5 % über dem 1. Maximum liegt. Der Blutzuckerwert der 180. Minute liegt 35 mg% (Grenze 20 mg%) höher als der Nüchternblutzucker.

b) Glukose-Belastungskurve am 20. Tag der Therapie mit Tiotixen und anderen Psychopharmaka.

Auch hier der pathologische Verlauf mit dem 2. Maximum, das 25 mg% = 21,7 % höher als das 1. Maximum liegt. Wie schon bei Proband 1 beobachtet, ist das Niveau der Kurve gesenkt.

c) Glukose-Belastungskurve am 48. Tag der Therapie mit Tiotixen und Zusatzmedikation.

Hier liegt ein fast normaler Verlauf der Kurve vor. Lediglich der Blutzuckerwert der 180. Minute liegt noch 44 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert. Die Kurve liegt auch wieder auf einem höheren Niveau, ohne das des Leerversuches aber zu erreichen.

Schließen wir gleich die Kurvenbetrachtungen von Proband 3 an: Alle 3 Kurven (Leerversuch, 18. und 32. Tag der Therapie mit Tiotixen mit anderen Psychopharmaka kombiniert) sind ohne Besonderheiten. Nur bei der Belastungskurve am 18. Tag der Therapie ist der Anstieg der Kurve bis zur 60. Minute verlängert und der Blutzuckerwert bei der 180. Minute liegt noch 45 mg% über dem Nüchternblutzucker.

Bei Proband 42 sind beide Glukose-Belastungskurven als pathologisch anzusehen. Bei dem Leerversuch bzw. am 22. Tag der Therapie mit Tiotixen und Zusatzpharmaka verläuft der Anstieg bis zur 60. Minute, liegt das 2. Maximum 50 mg% = 33,7 % bzw. 25 mg% = 17,2 % höher als das 1. Maximum und der 180-Minuten-Wert 44 bzw. 35 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert. Zu bemerken ist, daß auch hier die Belastungskurve unter der Tiotixentherapie wieder auf einem niedrigeren Niveau verläuft.

Bei Proband 57 zeigt sich bei dem Leerversuch ein normales Bild mit jedoch etwas verzögertem Abfall der Kurve, denn der 180-Minuten-Wert liegt noch 25 mg% über dem Wert des Nüchternblutzuckers. Die Belastungskurve unter der Therapie (Tiotixen kombiniert mit anderen Psychopharmaka) zeigt einen verlängerten Anstieg bis zur 60. Minute, der 180-Minuten-Wert liegt mit 67 mg% noch weit über dem Nüchternblutzucker. Nach der 180. Minute ist ein sehr steiler Abfall der Kurve zu verzeichnen, die Werte sinken zur 240. Minute bis auf 50 mg% ab.

Fassen wir die Untersuchungen dieser Belastungskurven bei den 5 Probanden zusammen, so können wir für Proband 1 und 2 feststellen, daß nach einer anfänglichen Senkung der Blutzuckerwerte zu Beginn der Therapie ein Wiederanstieg nach einer Therapiedauer von etwa 40 - 50 Tagen erfolgt. Ein ähnliches Bild, wenn auch nicht so ausgeprägt, bietet sich bei Proband 3. Auch bei Proband 42 läßt sich diese Senkung der Blutzuckerwerte nachweisen (Therapiedauer hier 20 Tage). Nur Proband 57 weist einen Anstieg der Blutzuckerwerte nach dieser Therapiedauer auf.

Patienten, bei denen die Glukose-Belastung in den ersten 10 Tagen der Therapie mit Tiotixen durchgeführt wurde, sind in Tabelle 10 zusammengestellt. Leerversuche waren bei diesen Patienten nicht vor-

genommen worden.

Tab. 10: Patienten mit der Glukosebelastung in den ersten 10 Tagen der Therapie mit Tiotixen und Zusatzmedikation (Tio +)

Patient	1. - 10. T.
9	Tio +
11	Tio +
14	Tio +
16	Tio +
21	Tio +
71	Tio +
72	Tio +
74	Tio +

Die Glukose-Belastungskurven nach Staub-Traugott zeigen bei Patient 9 und Patient 21 einen normalen Verlauf. Ein etwas verzögerter Verlauf der Belastungskurve ist bei Patient 72 zu verzeichnen. Der erste Anstieg der Kurve ist erst in der 60. Minute erreicht, das 2. Maximum tritt erst in der 180. Minute in Erscheinung. Geringe pathologische Zeichen treten bei den Belastungskurven der Patienten 11, 14 und 74 auf. Der Anstieg dauert bis zur 60. Minute an, der 180-Minuten-Wert liegt 20, 27 und 33 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert. Pathologische Belastungskurven nach der Glukosebe-

lastung nach Staub-Traugott sind bei Patient 16 und 71 zu beobachten. Bei Patient 16 liegt das 2. Maximum 2 mg% höher als das erste Maximum. Weiter kam es bei ihm zur Ausbildung eines Plateaus, von der 120. bis zur 180. Minute erfolgt kein Abfall des Blutzuckers. Der Blutzuckerwert der 180. Minute liegt somit mit 55 mg% noch weit über dem Nüchternwert. Bei Patient 71 liegt der erste Gipfel über 180 mg%, der 2. Gipfel ist mit 12 mg% = 7,8 % überhöht. Mit 57 mg% ist der Wert zur 180. Minute über den Nüchternblutzuckerwert erhöht.

Bei der Vielfalt der Ergebnisse in dieser Gruppe läßt sich ein Trend der Wirkung des Tiotixens nicht erkennen.

Stellen wir eine weitere Gruppe von Probanden, bei denen zwei Glukose-Belastungen nach Staub-Traugott vorgenommen wurden, zusammen. Die erste Belastung erfolgte in dem Zeitraum 1. - 10. Tag der Therapie, die 2. Belastung zwischen dem 21. - 30. Tag der Behandlung mit Tiotixen bzw. mit Tiotixen und weiteren Pharmaka. Siehe dazu Tabelle 11.

Tab. 11: Probanden mit Glukose-Belastungen im Zeitraum 1. - 10. bzw. 21. - 30. Tag der Therapie mit Tiotixen oder Tiotixen mit Zusatzpharmaka (Tio +)

Patient	1. - 10. T.	21. - 30. T.
4	Tio +	Tio +
6	Tio	Tio
41	Tio	Tio
45	Tio	Tio + (2 x)+
52	Tio	Tio +

+) Bei Patient 45 wurden in diesem Zeitraum 2 Glukose-Belastungen nach Staub-Traugott durchgeführt.

Die erste Glukose-Belastungskurve bei Proband 4 zeigt eindeutig einen pathologischen Verlauf. Deutlich ist der überhöhte 2. Gipfel (33 mg% = 22 % höher als der 1. Gipfel) und auch der hohe Blutzuckerwert der 180. Minute (55 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert). Bei der zweiten Belastung zum Zeitpunkt des 21. - 30. Tages der Therapie ergab sich eine eingipflige Kurve. Im gesamten Verlauf der Belastungskurve ist eine Verzögerung sichtbar, denn der Anstieg dauert bis zur 60. Minute an, dann tritt ein Plateau auf, d. h. von der 120. bis zur 180. Minute erfolgt kein Abfall der Blutzuckerwerte. So liegt dann auch der Wert der 180. Minute noch 60 mg% über dem Nüchternblutzucker. Vergleicht man aber beide Kurvenverläufe miteinander, so muß man eine gewisse "Normalisierung" zugestehen.

Das gleiche ist bei den beiden Kurven von Patient 6 zu bemerken, obwohl der Verlauf von beiden Kurven als pathologisch anzusehen ist. Bei der ersten Belastungskurve geht der Anstieg bis zur 60. Minute, das 2. Maximum liegt mit 15 mg% = 9 % über dem 1. Maximum, der Blutzuckerwert zur 180. Minute liegt noch 40 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert. Bei der zweiten Belastungskurve zeigt sich zwar ein pathologischer erster Gipfel, der 210 mg% beträgt und damit über 100 % über dem Nüchternwert liegt. Der Wert zur 180. Minute liegt nur noch 35 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert.

Bei den Patienten 41, 45 und 52 läßt sich folgender Trend der Tiotixenwirkung auf den Verlauf der Belastungskurven festhalten. Nach anfänglichen pathologischen Glukose-Belastungskurven zum Zeitraum 1. - 10. Tag der Therapie ergeben sich zu einem späteren Zeitpunkt der Therapie (21. - 30. Tag) normale Verläufe.

Untersuchen wir die Belastungskurven der letztgenannten Patienten. Bei Patient 41 zeigt sich zum ersten Termin der Glukose-Belastung eine 3gipflige Verlaufsform. Das 3. Maximum liegt bei der 180. Minute. Der 2. Verlauf der Belastung im Therapiezeitraum vom 21. - 30. Tag ist normal.

Patienten 45 und 52 zeigen zum ersten Zeitpunkt der Belastung deutlich pathologische Verläufe mit einem 2. Gipfel von 25 mg% = 17 % bzw. 11 mg% = 8,5 % über dem ersten Gipfel. Die Verläufe zum 2. Termin sind bei Patient 45 - hier wurden innerhalb von 4 Tagen 2 Glukose-Belastungen durchgeführt - und bei Patient 52 durchaus normal.

Das Fazit dieser Gegenüberstellungen von Belastungen ist, daß nach kurzer Behandlungsdauer mit Tiotixen auch einmal pathologische Belastungskurven auftreten können, die sich dann aber doch bei längerer Therapie wieder zurückbilden.

Diesen Trend zeigen auch die 3 Belastungskurven bei Proband 44. Hier wurden Glukose-Belastungen nach Staub-Traugott am 3. Tag der Therapie mit Tiotixen (hier mit anderen Psychopharmaka kombiniert) vorgenommen. Zeigt die Kurve zum ersten Belastungszeitpunkt einen völlig pathologischen Verlauf (eingipfliger Verlauf mit einem Anstieg bis zur 120. Minute), so weist die zweite Belastungskurve am 21. Tag der Therapie außer dem verzögerten Anstieg bis zur 60. Minute ein normales Bild auf. Die Kurve am 79. Tag der Behandlung verläuft völlig normal.

Ganz aus diesem "Schema" fallen die Belastungskurven des Probanden

Nr. 50. Die Glukose-Belastungen erfolgten bei ihm am 1., 21., 26. und 37. Tag der Therapie mit Tiotixen und der Zusatzmedikation. Alle Verläufe sind pathologisch. Die Belastungskurve nach dem 1. Tag der Behandlung zeigt den verzögerten Anstieg bis zur 60. Minute. Der 2. Gipfel ist mit 5 mg% = 4,5 % leicht überhöht. Der Blutzuckerwert zur 180. Minute ist mit 25 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert gelegen. Die 2. Belastungskurve nach dem 21. Behandlungstag besteht aus einem stetigen Anstieg bis zur 240. Minute ohne Ausbildung von Maxima. Die 3. Belastungskurve nach dem 26. Therapietag ist deutlich im Niveau gesenkt. Zur 30. Minute hin erfolgt ein Abfall. Der erste Gipfel tritt erst zur 120. Minute auf. Die 4. Belastungskurve zeigt den 2. Gipfel mit 11 mg% = 10,5 % über dem ersten erhöht, der Blutzuckerwert der 180. Minute liegt 25 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert.

5.2.2. Patienten unter der Therapie mit Phenothiazinen

Zum Vergleich der Tiotixenwirkung zogen wir Probanden, die Phenothiazin-Derivate (Perazin und Fluphenazin) erhielten und solche, die das tricyclische Psychopharmakon IB 503 (4-(3- Dimethylaminopropyliden) - 9,10-dihydro-4 H-benzo (4,5)cyclohepta (1,2-6) thiophen)

der SANDOZ AG, Basel, erhielten, heran.

5.2.2.1. Patienten unter der Therapie mit Taxilan

Die Probanden, die Perazin (Taxilan) erhielten, sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tab. 12: Probanden und Zeitpunkte der Glukose-Belastungen unter der Therapie mit Taxilan und Taxilan mit Zusatzmedikation (= Tax. +).

Pat.	Leervers.	1.-10. T.	11.-20. T.	21.-30. T.	31.-40. T.
5		Tax. +			
8					Tax. +
10		Tax. +			
17			Tax. +		
29				Tax. +	
31	X		Tax. +		
40		Tax.			
51		Tax.			
66		Tifo.$^{+}$	Tax.		

Anmerkung: + = 1. Tag einer Therapie mit Tifomycin.

Vergleichen wir zuerst die Probanden 31 und 66. Der Verlauf des Leerversuches bei Patient 31 ist durch den Anstieg bis zur 60. Minute und den erhöhten ersten Gipfel (höher als der doppelte Nüchternblutzuckerwert) leicht pathologisch. Der Verlauf der Glukose - Belastungskurve unter der Taxilan-Therapie ist normal. Bei Proband 66 ergibt sich ein fast normales Bild. Der erste Gipfel bei der ersten Belastung ist höher als der doppelte Nüchternblutzuckerwert. Bei der zweiten Belastung zum 17. Tag der Therapie ist der zweite Gipfel erst zur 180. Minute erreicht.

Bei beiden Probanden ist jedoch ein Absinken der Werte der zweiten Belastungskurve, die unter die Therapie mit Taxilan fällt, zu erkennen.

Von den Probanden 5, 10, 40 und 51, deren Glukosebelastung während des Zeitraumes 1. bis 10. Tag der Therapie durchgeführt wurden, zeigten Proband 10 und 5 ein normales Bild.

Bei Patient 8 ist der Verlauf normal, bei Patient 17 und 29 dagegen wieder pathologisch.

Aus diesen so verschiedenen Ergebnissen läßt sich kein klarer Trend der Wirkung von Taxilan auf die Glukosebelastung nach Staub-Trau-

gott erkennen.

Vielleicht kann man die Senkung der Blutzuckerwerte bei einer Therapiedauer von etwa 2-3 Wochen mit der gleichen Wirkung des Tiotixen vergleichen.

5.2.2.2. Patienten unter der Therapie mit Lyogen

Unter der Behandlung von Fluphenazin (Lyogen) standen die in der Tabelle 13 zusammengestellten Probanden.

Tab. 13: Probanden und Zeitpunkte der Glukosebelastungen unter der Therapie mit Lyogen und Lyogen mit Zusatzmedikation (= Lyo. +).

Pat.	Leervers.	1.-10. T.	11.-20. T.	21.-30. T.
19				Lyo.
20	X	Halop.+	Lyo. +	
22	X			Lyo.
38		Lyo.		
55	X		Lyo. +	
56			Lyo. +	

Anmerkung: + = Haloperidol mit Zusatzmedikation.

Bei der Auswertung der Glukose-Belastungskurven der einzelnen Patienten ergibt sich:

1. Bei dem Patienten 19 ein fast normaler Verlauf am 23. Tag der Therapie mit Lyogen. Zu vermerken ist, daß der Wert des 1. Gipfels gleich dem doppelten Nüchternblutzucker ist. Auch ist der Abfall der Kurve zur 180. Minute hin etwas verzögert, der Blutzuckerwert liegt zu diesem Zeitpunkt noch 32 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert.

2. Bei dem Patienten 20 fällt der stark pathologische Verlauf am ersten Tag der Therapie mit Haloperidol und Phenergan auf. Der Kurvenverlauf nach 19 Tagen Therapie mit Lyogen ist zwar nach den Richtlinien auch noch pathologisch, doch zeigen sich deutliche Zeichen der "Normalisierung". Der Leerversuch, der in diesem Falle bei einer erneuten Aufnahme vorgenommen wurde, zeigt ebenfalls einen pathologischen Verlauf. Der Nüchternblutzucker ist bei einem Wert von 58 mg% erniedrigt, der Anstieg des ersten Maximums erfolgt bis zur 60. Minute und liegt dabei mit 185 mg% über dem Nüchternblutzucker.

Der Blutzuckerwert zur 180. Minute liegt noch mit 72 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert.

Auffällig ist, daß bei allen drei Belastungskurven ein sehr steiler Abfall der Blutzuckerwerte nach der 120. bzw. 180. Minute erfolgt.

3. Dieser steile Abfall ist auch bei Patient 22 zu beobachten. Die Glukosebelastung, die vor dem Therapiebeginn vorgenommen wurde, ist pathologisch. Nach dem 2. Maximum, das mit 240 mg% bei der 120. Minute liegt, erfolgt ein sehr rascher Abfall auf den Wert von 85 mg% in der 180. Minute. Die Belastungskurve unter der Therapie mit Lyogen (21. Tag) liegt deutlich tiefer im Verlauf, weist einen erniedrigten Nüchternblutzucker von 55 mg% auf. Ihr Anstieg zieht sich bis zur 60. Minute hin und der erste Gipfel ist höher als der doppelte Nüchternblutzucker. Danach erfolgt ein stetiger Abfall bis zur 180. Minute, so daß die Kurve eingipflig ist.

4. Patient (4. Tag Lyogen) zeigt eine normale Belastungskurve.

5. Bei Patient 55 zeigt der Leerversuch eine normale Kurve nach Staub-Traugott. Unter der Therapie von Lyogen (20. Tag) zeigt sich eine Senkung der Blutzuckerwerte und ein pathologischer Verlauf. Das 2. Maximum liegt 21 mg% = 18,3 % höher als das 1. Maximum und der Anstieg reicht bis zur 60. Minute.

6. Dagegen zeigt Patient 56 nach dem 18. Tag der Therapie mit Lyogen einen normalen Verlauf der Glukose-Belastungskurve.

Auch hier läßt sich im Vergleich feststellen, daß eine Senkung der Blutzuckerwerte bei einigen Patienten nach einer Behandlungsdauer von etwa 10 - 20 Tagen mit Lyogen auftritt.

5.2.3. Patienten unter der Therapie mit IB 503

Führen wir nun noch die Patienten an, die unter der Therapie mit dem tricyclischen Neuroleptikum IB 503 der SANDOZ AG, Basel, standen. Sie sind in der Tabelle 14 angeführt.

Tab. 14: Probanden und Zeitpunkte der Glukose-Belastungen unter der Therapie mit IB 503 und IB 503 in Kombination mit anderen Medikamenten (= IB 503 +).

Pat.	Leervers.	1.-10. T.	11.-20. T.	21.-30. T.	51.-60. T.
49			IB 503		
53			IB 503 +		
54	X		IB 503		
56				IB 503	
59		IB 503			IB 503
64		IB 503			
68		IB 503			
69		IB 503 +	IB 503		
70			IB 503		

Betrachten wir zuerst die Probanden 49 und 53. Während Proband 43 eine normale Belastungskurve aufweist, ist der Verlauf von Proband 53 pathologisch. Bei Proband 54 verläuft die vor der Therapie durchgeführte Glukosebelastung pathologisch. Nach 20 Tagen Therapie mit IB 503 zeigt sich ein normaler Verlauf der Glukose-Belastungskurve. Einen pathologischen Verlauf der Kurve nach dem 30. Tag der Behandlung mit IB 503 weist Patient 56 auf. Die Kurve steigt bis zur 60. Minute an, hat kein 2. Maximum und der Blutzuckerwert der 180. Minute liegt noch 28 mg% über dem Wert des Nüchternblutzuckers. Bei Proband 59 ist der Verlauf der ersten Glukose-Belastungskurve (1. Tag mit IB 503) fast normal, jedoch sind erster und zweiter Gipfel gleich hoch und der Blutzuckerwert der 180. Minute liegt noch mit 40 mg% über dem Nüchternblutzuckerwert.

Nach dem 53. Tag der Therapie mit IB 503 ist der Anstieg und der Abfall der Kurve etwas verzögert. Sonst ist aber eine leichte Senkung der Blutzuckerwerte festzustellen. Diese Senkung der Blutzuckerwerte ist auch bei Patient 64 im Verlauf der Behandlung mit IB 503 zu beobachten, obwohl beide Kurvenverläufe pathologisch sind.

Bei Proband 68, 69 und 70 können die Verläufe der Belastungskurven bei großzügiger Belastung als normal, wenn auch mit einem verzögerten

Anstieg und verzögertem Abfall bei 68 und 69, bezeichnet werden.

5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

In einer kurzen Zusammenfassung aller dieser Kurvenbetrachtungen läßt sich also feststellen, daß weder Tiotixen noch Taxilan und Lyogen oder auch IB 503 einen sicheren Einfluß auf den Verlauf der Glukose-Belastungskurve nach Staub-Traugott ausüben, so wie es auch schon unsere Berechnungen ergaben. Müssen wir doch bei den vor der Therapie durchgeführten Glukose-Belastungen nach Staub-Traugott normale Kurvenverläufe (Probanden 12, 23, 55, 57, 60 und 65) sowie alle Übergänge bis hin zu weit pathologischen Verläufen, wie sie bei den Probanden 2, 22, 25 (3 x), 42, 47, 54, 63 beobachtet wurden, feststellen. Die bei den einzelnen Patienten so unterschiedlich verlaufenden Kurven der Glukose-Belastungen kann man also nicht den verabreichten Medikamenten anlasten. Nun ist ja bei allen oralen Glukose-Belastungen ein Unsicherheitsfaktor vorhanden. Ein wesentliches Moment ist die verschieden schnelle Resorption in Magen und Darm. So sind abnorme Kurvenverläufe nach Magenoperationen nicht ungewöhnlich (D. MÜTING 64, LAWRENCE 56). BLOTNER (8) und MÜTING (64) berichten über abnorme

Kurvenverläufe, die nach längerer Bettruhe auftraten. Weiter wird der Verlauf des Blutzuckers nach einer Belastung mit Glukose von Erkrankungen der Leber, Schilddrüse und der Nebennieren sowie durch die vorausgegangene Ernährung, durch psychische Einflüsse, Fieber, Schwangerschaft und Hirntumore beeinflußt (GUTSCHE 26, MÜTING 64). W. APPEL (2) führte den Glukose-Belastungstest nach Staub-Traugott an 7 Tagen hintereinander an einem Probanden durch. Dabei traten bei allen 7 Versuchen sehr verschiedene Kurven auf. APPEL stellte fest, daß selbst so steile Anstiege wie z. B. von 90 mg% auf 178,4 mg% ebensowenig etwas aussagen wie geringe Anstiege von 90 auf 98 mg%. Diese großen Variationen können allein durch die Streuung bedingt sein. Somit ist also bei kritischer Betrachtung der Glukose-Belastungskurve nur mit größter Vorsicht eine einigermaßen gesicherte Aussage über die Stabilität oder Nicht-Stabilität des Kohlenhydrathaushaltes zu machen (APPEL 2, BANSI 3, GAIDA 21, GÜLZOW 25, HEINSEN 32, HEIM 33, HIRSCHER 37, KÖHLER 47, KRÜGER 50, MOHNIKE 62, STURM 88 und UNGER 93). APPEL (2) warnt davor, gar zu schnell einen Effekt einer Substanz anzunehmen, nur weil sich eine Differenz in den beiden Glukose-Belastungsversuchen ergab. Diese Differenz kann noch allein durch die Streubreite bedingt sein.

6. Zusammenfassung

Die Forderung, auf eine möglicherweise erhöhte Labilität des Kohlenhydratstoffwechsels - besonders bei Diabetikern - unter der Therapie mit Psychopharmaka der Thioxanthen- und Phenothiazinreihe zu achten, veranlaßte uns, das Psychopharmakon Tiotixen (Thioxanthenderivat) im Vergleich mit anderen Psychopharmaka (u.a. Taxilan und Lyogen als Vertreter der Phenothiazinderivate) auf diese Wirkung hin zu untersuchen.

Zu diesem Zwecke untersuchten wir 73 Patienten der Universitäts-Nervenklinik Homburg/Saar, die meist an Schizophrenie litten. Zur Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels führten wir den oralen Glukose-Toleranz-Test nach Staub-Traugott mit der zweimaligen Gabe von 50 g Glukose im Abstand von 90 Minuten durch.[1] Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels der Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN, dem Test nach WILCOXON und WILCOX und den Trenduntersuchungen nach FISHER und YATES. Wir konnten keinen signifikanten Einfluß von Tiotixen oder der übrigen Medikamente nachweisen. Die Betrachtung der Kurvenverläufe bei den einzelnen Patienten erbrach-

---

1) Der Blutzucker wurde mit dem Autoanalyzer "Technicon" bestimmt.

te ebenfalls kein positives Ergebnis.

Wegen der verschiedenartigen Verläufe (hypo- und hyperglykämi - sche Werte) sollte an der Forderung, - besonders bei Diabetikern - auf Stoffwechselentgleisungen zu Beginn der Therapie zu achten, festgehalten werden.

Tab. 4: Aufschlüsselung der Medikamente, die zum Zeitpunkt der Glukose-Belastung nach Staub-Traugott verabreicht wurden.

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
1	22. 5.	Leerversuch
	12. 6.	21. T. mit Tiotixen
		10. T. mit Valium
	5. 7.	44. T. mit Tiotixen
		33. T. mit Valium
2	22. 5.	Leerversuch
	12. 6.	21. T. mit Tiotixen
		21. T. mit Akineton
	10. 7.	49. T. mit Tiotixen
		49. T. mit Akineton
3	10. 5.	Leerversuch
		13. 5. Tiotixen angesetzt, sowie 8 T. Tofranil, Tofr. dann abgesetzt
	31. 5.	18. T. mit Tiotixen
		8. T. mit Akineton
	14. 6.	32. T. mit Tiotixen
		22. T. mit Akineton
4	26. 5.	1. T. mit Tiotixen,
		1. T. mit Taxilan,
		1. T. mit Haloperidol,
		3. T. mit Speda

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
4	16. 6.	22. T. mit Tiotixen,
		22. T. mit Taxilan,
		22. T. mit Haloperidol
		25. T. mit Speda
5	19. 6.	3. T. mit Encephabol, Akrinor,
		Taxilan, Valium
6		vorher 15 T. mit Tofranil
	7. 6.	1. T. mit Tiotixen
	28. 6.	22. T. mit Tiotixen
7	22. 5.	3. T. mit Valium
	12. 6.	20. T. mit Tiotixen
		24. T. mit Valium
8	23. 3.	31. T. mit Taxilan,
		29. T. mit Akineton,
		6. T. mit Tiotixen
9	23. 3.	8. T. mit Tiotixen
		6. T. mit Melleril ret.
10	31. 7.	2. T. mit Taxilan und Speda
11	23. 3.	4. T. mit Melleril ret. u. Speda
		3. T. mit Tiotixen und Valium
12	23. 3.	Leerversuch
13	23. 3.	2. T. mit Haloperidol, Speda
		und Phenergan

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
14		vorher 36. T. mit Taxilan,
		26. T. mit Nozinan,
		19. T. mit Haloperidol
		und wieder
		9. T. mit Haloperidol
	23. 3.	7. T. mit Tiotixen
		5. T. mit Melleril
15	7. 7.	4. T. mit Zentropil
	31. 7.	28. T. mit Zentropil
		23. T. mit Tiotixen
		19. T. mit Akineton
16		vorher 6 T. mit Taxilan
		2 T. mit Akineton
	23. 3.	4. T. mit Tiotixen
		7. T. mit Distraneurin
		10. T. mit D.H.E.
17	20. 5.	16. T. mit Taxilan
		10. T. mit ZY 5025
18		31. 5. Aufnahme, Therapiebeginn
	2. 6.	unbekannt, Unterlagen fehlen, Be-
	23. 6.	handlung mit Thioxanthenderivat,
		das noch nicht im Handel ist.
19	31. 7.	23. T. mit Lyogen
20	10. 5.	1. T. mit Haloperidol u. Phenergan
		3 Tage Haloperidol

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
20	31. 5.	22. T. mit Phenergan
		19. T. mit Lyogen
	24. 11.	Leerversuch bei erneuter Aufnahme
21	24. 7.	2. T. mit Tiotixen
		6. T. mit Aolept
22	19. 7.	Leerversuch
	9. 8.	21. T. mit Lyogen
23	14. 6.	2. T. mit Valium
	7. 7.	23. T. mit Tiotixen
		25. T. mit Valium
		17. T. mit Akrinor
		17. T. mit Akineton
24	21. 7.	3. T. mit Phenergan
25	4. 8.	Leerversuch, keine
	29. 9.	Psychopharmaka
	24. 10.	
26	28. 4.	Leerversuch
27		vorher 23 T. mit Melleril,
		22 T. mit Distraneurin,
		1 T. mit LU 3/010
	14. 6.	2. T. mit Phenergan
28	28. 7.	Leerversuch

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
29	26. 4.	25. T. mit Taxilan
		19. T. mit Phenergan
		1. T. mit Tiotixen
30	28. 6.	1. T. mit Melleril
31	14. 7.	Leerversuch
	2. 8.	18. T. mit Taxilan
32		vorher 34 T. mit Lyogen,
		20 T. mit Akineton
		Pause von 11 Tagen
	5. 7.	37. T. mit Tiotixen
		25. T. mit Akineton
33	26. 5.	Leerversuch
34	16. 6.	8. T. mit Phasein forte
35	8. 5.	Leerversuch
36	12. 5.	Leerversuch
37	22. 5.	Leerversuch
38	16. 6.	4. T. mit Lyogen
39	28. 6.	Leerversuch
40	24. 5.	2. T. mit Taxilan
41	26. 4.	2. T. mit Tiotixen
	17. 5.	23. T. mit Tiotixen

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
42	3. 5.	Leerversuch
	25. 5.	22. T. mit Tiotixen
		14. T. mit Tofranil
43	-	
44	16. 9.	3. T. mit Tiotixen
	4. 10.	23. T. mit Tiotixen
		9. T. mit Valium
		4. T. mit Akineton
	1. 12.	81. T. mit Tiotixen
		67. T. mit Valium
		62. T. mit Akineton
45	6. 9.	1. T. mit Tiotixen
	29. 9.	24. T. mit Tiotixen
		17. T. mit Akineton
	4. 10.	28. T. mit Tiotixen
		21. T. mit Akineton
46	21. 8.	2. T. mit Encephabol
47	15. 7.	Leerversuch
	19. 7.	4. T. mit Melleril u. Laroxyl
		1. T. mit Akineton
48	20. 9.	2. T. mit Tiotixen
		4 Tage mit Tiotixen
	11. 10.	15. T. mit Melleril
		12. T. mit Novadral ret.

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
49	20. 9.	19. T. mit IB 503
		19 Tage mit IB 503
	13. 10.	22. T. mit Lyogen
		6. T. mit Akineton
50	20. 9.	1. T. mit Tiotixen u. Haloperidol
	11. 10.	22. T. mit Tiotixen
		22. T. mit Haloperidol
		3. T. mit Akineton
	16. 10.	27. T. mit Tiotixen
		27. T. mit Haloperidol
		8. T. mit Akineton
	27. 10.	38. T. mit Tiotixen
		19. T. mit Akineton
51	29. 9.	1. T. mit Taxilan
52	25. 10.	1. T. mit Tiotixen
		3 Tage mit Akineton
	15. 11.	22. T. mit Tiotixen
		13. T. mit Valium
53	27. 10.	4. T. mit Taractan u. Imesonal
		7 Tage mit Taractan
	17. 11.	20. T. mit IB 503
		12. T. mit Akineton
		4. T. mit Valium
54	27. 10.	Leerversuch
	17. 11.	20. T. mit IB 503

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
55	20. 10.	Leerversuch
	10. 11.	20. T. mit Lyogen
		15. T. mit Akineton
56	29. 9.	30. T. mit IB 503
		26. T. mit Akineton
		dann 36 T. IB 503
		37 T. Akineton,
		7 T. Litusan
	18. 10.	18. T. mit Lyogen
57	23. 10.	Leerversuch
	13. 11.	20. T. mit Tiotixen
		13. T. mit Valium
58	3. 11.	7. T. mit Distraneurin
59	8. 9.	1. T. mit IB 503
		dann 4 Tage Taxilan und
		18 Tage D.H.E.
	30. 10.	53. T. mit IB 503
60	20. 10.	Leerversuch
61	23. 10.	1. T. mit Tiotixen
		18. T. mit BVK und Vit. C
	15. 11.	14. T. mit Largactil
		2. T. mit Na_2
62	10. 11.	4. T. mit Tiotixen
		3. T. mit Akineton

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
62		dann 28 Tage mit Tiotixen,
		29 Tage mit Akineton,
		25 Tage mit Novadral ret.
	6. 12.	1. T. mit Phasein u. Reserpin
63	10. 11.	Leerversuch
	1. 12.	20. T. mit IB 503
64	13. 11.	2. T. mit IB 503
	6. 12.	25. T. mit IB 503
65	24. 11.	Leerversuch
66	24. 11.	1. T. mit Tifomycin
	15. 12.	17. T. mit Taxilan
67	27. 11.	Leerversuch
68	27. 11.	4. T. mit IB 503
69	27. 11.	4. T. mit IB 503
		6. T. mit Haloperidol
70	1. 12.	Leerversuch
	22. 12.	20. T. mit IB 503
71	29. 11.	4. T. mit Tiotixen
		15. T. mit BVK und Vit. C
72	29. 11.	1. T. mit Tiotixen
		8. T. mit BVK und Vit. C

Patient	Staub-Traugott	Medikamente
73	23. 3.	26. T. mit Tiotixen
74	23. 3.	6. T. mit Tiotixen, Tofranil, Akineton In der Nacht vor der Belastung 1 cocktail lytique

Gruppe 1 Leerversuche (Versuche vor Einsetzen der Medikation)

KB	Nr	Name		Staub-Fr.	Nü		30'		60'		90'		120'		150'		180'	
1	1	K.J.	♂	22. 5.	85	1	120	3	150	7	130	4,5	125	6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	2	E.G.	♂	22. 5.	90	1	135	6	130	5	90	3	110	2	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
3	3	K.C.	♂	10. 5.	100	2	120	7	140	5	[illegible]	4	150	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
12	4	A.[illegible]	♂	23. [illegible]	105	1	157	7	130	[illegible]	135	5	137	6	130	[illegible]	[illegible]	[illegible]
20	5	J.[illegible]	♂	24.11.	90	1	165	6	185	7	145	4	155	5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
22	6	A.Z.	♂	19. 7.	106	3	164	6	242	5	206	7	240	4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
25	7	K.[illegible]	♂	4. 8.	70	1,5	160	5	160	4	70	1,5	110	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
25	8	K.[illegible]	♂	29. 9.	100	1	145	6	125	4	123	[illegible]	160	7	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
(25	9	K.[illegible]	♂	a 24.10.	88	2	122	5	118	4	155	7	85	3	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
26	10	H.B.	♂	28. 4.	80	2	105	6	130	7	85	3	100	4,	100	4,5	[illegible]	[illegible]
28	11	S.[illegible]	♂	28. 7.	75	1	150	6,5	110	[illegible]	130	6,5	110	[illegible]	115	[illegible]	[illegible]	[illegible]
31	12	H.[illegible]	♂	14. 7.	100	[illegible]	175	6	[illegible]	7	140	4	155	5	85	[illegible]	[illegible]	[illegible]
33	13	H.[illegible]	♂	26. 5.	120	4	200	7	130	6	110	[illegible]	130	5	100	[illegible]	[illegible]	[illegible]
35	14	W.D.	♂	8. 5.	135	3	195	7	160	5	160	[illegible]	160	5	110	[illegible]	[illegible]	[illegible]
36	15	M.L.	♂	12. 5.	80	2	130	4	155	7	135	5	148	6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
37	16	L.I.	♂	22. 5.	90	2	162	4	200	7	175	5	185	6	130	[illegible]	[illegible]	[illegible]
39	17	H.H.	♂	28. 6.	95	3	190	6	215	7	155	4	170	5	80	1,5	[illegible]	[illegible]
(42	18	E.[illegible]	♂	3. 5.	88	2	135	4	148	6	140	5	198	7	130	[illegible]	[illegible]	[illegible]
47	19	R.B.	♂	15. 7.	105	[illegible]	100	1	135	4,5	50	[illegible]	145	6	[illegible]	4,5	[illegible]	[illegible]
		Übertrag:			38,5		102,5		104,5		85,5		[illegible]		[illegible]		58	

Fortsetzung der Gruppe 1 Leerversuche

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
54	2o	W.B. ♂	27.1o.	5o	1	7o	2	75	3	95	4	13o	7	1o3	6	1o7	5
55	21	A.S. ♂	2o.1o.	125	5	171	7	12o	4	9o	3	155	6	73	1	92	2
57	22	V.S. ♂	23.1o.	8o	2	152	7	14o	6	1o2	3	13o	5	1o5	4	75	1
6o	23	H.S. ♂	2o.1o.	95	2,5	153	7	128	6	95	2,5	12o	5	92	2	82	1
63	24	K.J. ♂	1o.11.	65	1,5	77	3	1o7	6	79	4	146	7	1o5	5	65	1,5
65	25	F.T. ♂	24.11.	5o	1,5	11o	7	7o	4,5	6o	3	1o8	6	7o	4,5	5o	1,5
67	26	W.T. ♂	27.11.	74	3	135	7	11C	5	85	4	133	6	5o	1	55	2
7o	27	F.J. ♂	1.12.	8o	2	146	5	166	7	117	4	15o	6	1o3	3	87	1
		Übertrag:		38,5		1o2,5		1o4,5		85,5		1o4,5		59,5		38	
				58		147,5		146		114		151,5		86		53	

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $\chi^2 = 86,83$ (Grenze: $\chi^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: Da die Tabelle nur bis n = 25 reicht, wurden die beiden mit Klammer versehenen Probänden nicht in diesen Test einbezogen.(25-9 = ambulante Durchführung des Staub-Trugott-Versuches, 42-18 = der fehlende Nü-Wert wurde aus den übrigen Messungen gemittelt).
n = 25 ≙ 41,1

54	138,5	136	1o2	141,5	95	51	
+ 41,1	41,1	41,1	41,1	41,1	41,1	41,1	
95,1	179,6	177,1	143,1	182,6	116,1	92,1	

Gruppe 2 Tiotixen 3 x 2,5 mg/die

KB	Nr.	Name		Staub-Tr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
6	1	K.H.	♀	7. 6.	90	2	160	5	165	6	140	4	180	7	130	2	90	1
	2			28. 6.	85	2	165	5	210	7	125	4	180	6	120	3	75	1
18	3	A.L.	♀	2. 6.	110	1	160	6	145	4	130	2	165	7	150	5	140	3
	4			23. 6.	90	1	175	5	187	6	170	3	189	7	174	4	160	2
41	5	H.S.	♂	26. 4.	70	1	120	6	110	5	135	7	77	2	108	4	80	2
45	6	W.B.	♂	6. 9.	100	2	125	4	140	6	130	5	165	7	120	4	95	1
48	7	M.S.	♀	20. 9.	80	1	110	5	100	5	105	4	135	6	150	7	95	2
52	8	R.H.	♀	25.10.	86	1	129	6	118	5	111	4	140	7	103	2	101	3
						11		42		42		33		49		32		15

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $\chi^2 = 32,67$ (Grenze: $\chi^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 8 ≙ 23,3

34,3 65,3 65,3 56,3 72,3 55,3 38,3

Gruppe 3 Tiotixen 3 x 5 mg bzw. 4 x 5 mg/die

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
14	1	H.M. ♂	16. 9.	11o	3	1oo	2	12o	4,5	136	7	135	6	12o	4,5	9o	3
41	2	H.S. ♂	17. 5.	95	2	14o	7	95	4	119	6	1o5	5	85	3	65	2
					5		9		8,5		13		11		7,5		3

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $\chi^2 = 8,62$ (Grenze: $\chi^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 2 \triangleq 11,6$

16,6 2o,6 2o,1 24,6 22,6 19,1 13,6

Gruppe 4 Tiotixen mit Akineton

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
45	1	W.B. ♂	4.1o. T 3x2,5 mg A 3x1 Tbl.	95	3,5	165	7	95	3,5	74	2	15o	6	6o	1	124	5
5o	2	R.R. ♂	27.1o. wie oben	6o	2	1o4	5	95	4	115	7	114	6	85	3	5o	1
62	3	M.M. ♀	1o.11. T 3x5 mg A 2x1 Tbl.	5o	1	1o5	3	1o9	4	123	5	128	6	142	7	1o2	2
45	4	W.B. ♂	29. 9. T 3x5 mg A 3x1 Tbl.	9o	1,5	167	7	146	5	1o2	3	158	6	122	4	9o	1,5
32	5	H.S. ♂	5. 7. T 3x1o mg A 3x1 Tbl.	9o	2	165	4	17o	6	166	5	19o	7	158	3	58	1
2	6	E.G. ♂	12. 6. T 3x1o mg A 3x2 Tbl.	65	2,5	115	6	85	5	75	4	14o	7	5o	1	65	2,5
	7		1o. 7. wie oben	76	2	127	7	1o5	3,5	1o5	3,5	117	5	12o	6	55	1
			Übertrag:		14,5		49		31		29,5		43		25		14

Fortsetzung der Gruppe 4 Tiotixen mit Akineton

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
3	8	K.S. ♂	31. 5. T 3x15 mg A 3x2 Tbl.	85	1,5	160	6	165	7	110	3	130	4,5	130	4,5	85	1,5
	9		14. 6. wie oben	90	1	155	7	150	6	115	4	140	5	110	3	95	2
		Übertrag:			14,5		49		31		29,5		43		25		14
					17		52		44		36,4		52,5		32,5		17,5

Erläuterung zur Tabelle: T = Tiotixen, A = Akineton

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $\chi^2 = 31,14$ (Grenze $\chi^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 9 ≙ 24, 7

41,7 76,7 68,7 61,2 77,2 57,2 42,2

Gruppe 5 Tiotixen mit Valium

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
1	1	K.S. ♂	5. 7. T 3x2,5 mg V 2o/3o mg	85	2	134	6	14o	7	12o	4	128	5	118	4	8o	1
52	2	R.H. ♀	15.11. T 3x5 mg V 3x5 mg	75	1	137	7	115	6	1o7	4	11o	5	88	3	85	2
7	3	H.D. ♂	12. 6. T 3x7,5 mg V 15 mg	7o	2	135	7	115	5,5	9o	3	115	5,5	1oo	4	5o	1
1	4	K.S. ♂	T 3x7,5 mg V 2o/3o mg	65	1	9o	2	125	7	11o	5	12o	6	1oo	4	95	3
57	5	V.S. ♂	T 3 x1o mg V 3 x1o mg	7o	2	12o	3	15o	7	13o	4	148	6	137	5	5o	1
					8		25		32,5		2o		27,5		19		8

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 22,56 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 5 ≤ 18,4

26,4 43,4 5o,9 38,4 45,9 37,4 26,4

Gruppe 6 Tiotixen mit Akineton und Valium

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
44	1	H.M. ♂	4.1o. T 3x2,5 mg A 3x1 Tbl. V 3x2,5 mg	86	3	125	6	129	7	89	4	12o	5	6[illegible]	1	8o	2
	2		1.12. T wie oben A wie oben V 3x5 mg	82	1	12o	7	11o	6	1o6	4	1oo	[illegible]	87	2	1o9	5
					4		13		13		8		8		3		7

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 9,57$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 2 \leq 11,6$

15,6 24,6 24,6 19,6 19,6 14,6 18,6

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, A = Akineton, V = Valium,

Gruppe 7 Tiotixen mit Akineton und Haloperidol

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
5o	?	P.R. ♂	11.1o. T 3x2,5 mg A 2x1 Tbl. H 2x2o Tr.	8o	1,5	8o	1,5	9o	3	95	4	1o8	5	11o	6	12o	7
			16.1o. wie oben	71	4	65	1	7o	2,5	7o	2,5	93	7	9o	6	74	5
					5,5		2,5		5,5		6,5		12		11		12

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, A = Akineton, H = Haloperidol

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 9,96$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 2 \triangleq 11,6$

17,1 14,1 17,1 18,1 23,6 23,6 23,6

Gruppe 8 Tiotixen mit Akineton und Tofranil

KB	Nr.	Name	Stamb-Fr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
73	1	T.K. ♂	23. 3. T 3x2,5 mg A 3x2 Tbl. To	85	2	157	6	17o	7	138	5	125	3	135	4	7o	1
74	2	K.B. ♂	23. 3. T 7,5 mg A 3 Tbl. To 2o mg in der Nacht davor ein Cocktail: Chl. 15o mg Ph. 15o mg Hyd. 2 Amp.	75	1	145	5	165	7	13o	4	155	5	1o8	3	8o	2
					3		11		12		9		9		7		3

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen,
A = Akineton,
To = Tofranil, Chl. = Chlorpromazin,
Ph = Phenergan, Hyd. = Hydergin.

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 1o,5o (Grenze $X^2 \geq$ 12,59)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 2 ≙ 11,6

14,6 22,6 25,6 2o,6 2o,6 18,6 14,6

Gruppe ○ Tiotixen mit Akineton und Zentropil

KB	Nr.	Name	Staub-Fr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
15	1	P.M. ♂	31. 7. T 3x5 mg A 3x1 Tbl. Z 2x1 Tbl.	63	1	98	6	75	4	85	5	100	7	70	3	65	2

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, A = Akineton, Z = Zentropil,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 6$ (Grenze: $X^2 \geq 12{,}59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 1 \triangleq 8{,}2$

9,2 14,2 12,2 13,2 15,2 11,2 10,2

Gruppe 1o Tiotixen mit Melleril

KB	Nr.	Name		Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		15o'		18o'	
14	1	E.B.	♀	23. 3. T 3x2,5 mg M 3oo mg	93	1	145	6	156	7	14o	5	135	4	12o	3	1o5	2
9	2	F.T.	♂	23. 3. T 3 x 5 mg M 2x1oo mg	85	2	135	7	125	6	1o8	4,5	1o8	4,5	1o3	3	95	1
						3		13		13		9,5		8,5		6		3

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, M = Melleril

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 11,41$ (Grenze $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 2 \leq 11,6$

14,6 24,6 42,6 21,1 2o,1 17,6 14,6

Gruppe 11 Tiotixen mit Tofranil

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
42	1	E.C. ♀	25. 5. T 3x2,5 mg To 3x1o mg	85	1	125	5	145	6	113	3	17o	7	12o	4	1o3	2

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, To = Tofranil,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 6$ (Grenze $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 1 \triangleq 8,2$

9,2 13,2 14,2 11,2 15,2 12,2 1o,2

Gruppe 12 Tiotixen mit Haloperidol

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
2o	1	L.R. ♂	2o. 9. T 3x2,5 mg H 3x1o mg	85	1	1oc	3,5	11o	5,5	95	2	115	7	11c	5,5	1oo	3.5

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 5,78$ (Grenze $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 1 ≙ 8,2

9,2 11,7 13,7 1o,2 15,2 13,7 11,7

Gruppe 13 Tiotixen mit Aolept

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
21	1	A.T. ♂	24. 7. T 3x2,5 mg Ao 3x2o mg	1o2	3,5	148	7	116	6	1o2	3,5	11o	5	87	1	9o	2

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 5,89$ (Grenze $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 1 ≙ 8,2

11,7 15,2 14,2 11,7 13,2 9,2 1o,2

Gruppe 14 Tiotixen mit BVK, Vit. C und Speda

KB	Nr.	Name		Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
71	1	M.M.	♀	29.11. T 3x2,5 mg BVK 3x1 Dr. Vit.C 5oo mg Sp. 1 Tbl.	93	2	183	5	186	6	132	3	195	5	159	4	83	1
72	2	C.L.	♀	29.11. Med. wie oben	97	1	15o	6	16o	7	148	5	14o	3	142	4	95	2
61	3	E.S.	♀	23.1o. T 3x2,5 mg BVK 3x2 Dr. Vit. C 5oo mg Sp. 1 Tbl.	95	3	162	7	117	5	85	3	134	6	85	3	65	1
						6		18		18		11		16		11		4

Fortsetzung zu Gruppe 14 Tiotixen mit BVK, Vit. C und Speda

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, Sp. = Speda,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 13,57 (Grenze $X^2 \geq$ 12,59)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 3 ≙ 14, 2

20,2 32,2 32,2 25,2 30,2 25,2 18,2

Gruppe 15 Tiotixen mit Taxilan, Haloperidol und Speda

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	NF		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
4	1	H.S. ♀	26. 5. T 3x2,5 mg Tax. 3x100 mg Hal. 3x40 Tr. Sp. 1 Tbl.	105	1	150	4	145	2,5	145	2,5	183	7	130	5,5	160	5,5
	2		16. 6. T 3x5 mg sonst wie oben	80	1	145	5	170	7	150	6	140	3,5	140	3,5	125	2
					2		9		9,5		8,5		10,5		9		7,5

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, Tax. = Taxilan, Hal. = Haloperidol.
Sp. = Speda,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 5,04$ (Grenze $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 2 \triangleq 11,6$

13,6 20,6 21,1 20,1 22,1 20,6 19,1

Gruppe 16 Tiotixen mit Valium, Melleril und Speda

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
11	1	C.J. ♀	22. 3. T 3x5 mg V 3x10 mg M 300 mg Sp. 2 Tbl.	9o	2	15o	6	16o	7	148	5	13o	4	11o	3	75	1

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, V = Valium, M = Melleril, Sp. = Speda,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 6$ (Grenze $X^2 \geq 12{,}59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 1 \triangleq 8{,}2$

10,2 14,2 15,2 13,2 12,2 11,2 9,2

Gruppe 17 Tiotixen mit Valium, Akineton und Akrinor

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		15o'		24o'	
23	1	K.B. ♂	7. 7. T 3x2,5 mg V 2o mg A 3x1 Tbl. Akr. 3x1 Tbl.	148	3	148	7	144	6	143	1	14o	5	13[illegible]	4	137	3

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, V = Valium, A = Akineton, Akr. = Akrinor,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 6$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 1 \triangleq 8,2$

11,2 15,2 14,2 9,2 13,2 12,2 1o,2

Gruppe 18 Tiotixen mit D.H.E. und Distraneurin

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
16	1	O.G. ♂	23. 5. T 3x½ mg D.H.E. 3 x 15 Tr. D 3x3 Tbl.	85	1	138	5	132	4	125	3	140	6,5	140	6,5	103	2

Erläuterungen zur Tabelle: T = Tiotixen, D = Distraneurin,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 5{,}89$ (Grenze: $X^2 \geq 12{,}59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 1 ≙ 8,2

9,2 13,2 12,2 11,2 14,7 14,7 10,2

Gruppe 19 Taxilan

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Wi		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
31	1	H.G. ♂	2. 2.	75	2	128	7	115	5,5	85	4	115	5,5	36	1	89	3
40	2	A.B. ♀	3 x 50 mg 24. 5.	97	1	185	3	223	7	113	5,5	211	5,5	190	4	155	2
66	3	E.G. ♂	600 mg 15.12.	74	2	130	7	75	3	85	4	110	5	113	6	90	1
			3x200 mg		5		17		15,5		10,5		16		11		7

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 9,32 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 3 ≙ 14,2

19,2 31,2 29,7 24,7 30,2 27,2 21,2

Gruppe 2o Taxilan mit verschiedenen Medikamenten

KB	Nr.	Name		Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
1o	1	E.H.	♂	21. 7. Tax. 3 x 1oo mg Op. 1 Tbl.	75	2	112	7	9o	4,5	85	3	1o2	6	9o	4,5	66	1
17	2	M.B.	♀	2o. 5. Tax. 3oo mg ZY 5o25 2 x 1 K.	95	1	165	4	2o6	5	225	6	232	7	112	2	128	3
29	3	F.E.	♂	26. 4. Tax. 3 x 1oo mg T 3 x1 Tbl. Ph. 3x1oo mg	85	2	185	7	165	5	18o	6	14o	4	1o5	3	8o	1
5	4	L.L.	♂	Tax. 3 x 1oo mg V 2o mg Akrinor 3 x 1 Tbl. Encephabol 3 x 2 Tbl.	oo	2	12o	4	173	7	155	6	13o	5	118	3	98	1
				Übertrag:		7		22	21,5		21			22	12,5			6

Fortsetzung von Gruppe 2o Taxilan mit verschiedenen Medikamenten

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
8	5	B.S. ♂	25. 3. Tax. 4 x 1oo mg T 3x2,5 mg A 3x2 Tbl.	97	2	145	6	165	7	115	4	118	5	1oo	3	8o	1
			Übertrag:	7		22		21,5		21		22		12,5		8	
				9		28		28,5		25		27		15,5		7	

Erläuterungen zur Tabelle: Tax. = Taxilan, Sp. = Speda, T = Tiotixen, Ph. = Phenergan, V = Valium, A = Akineton,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 22,31 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 5 ≙ 18,4

27,4 46,4 46,9 43,4 45,4 33,9 25,4

Gruppe 21 IB 503

KB	Nr.	Name		Staub-Fr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
49	1	E.W.	♂	2o. 9.	95	3	155	7	135	6	8o	1	12o	5	1o5	4	9o	2
				3 x 2o mg														
59	2	T.R.	♀	8. 9.	8o	1	145	6,5	125	5	12o	3,5	145	6,5	11o	3,5	95	2
				3 x 5o mg														
	3			3o.1o.	7o	2	135	6	146	7	112	4	128	5	1o4	3	8[illegible]	1
				3 x1oo mg														
63	4	K.D.	♂	1.12.	76	2	85	3	95	4,	112	6	121	7	95	4,	72	1
				3 x1oo mg														
64	5	H.G.	♂	13.11.	88	3	115	5	137	6	85	2	1o5	4	14o	7	75	1
				3 x1oo mg														
5o	6	W.B.	♂	17.11.	8o	3	122	7	97	5	5o	1	1o5	6	85	4	75	1
				3 x15o mg														
7o	7	R.J.	♂	22.12.	7o	1	145	6	13o	4	14o	5	157	7	115	2	1[illegible]o	3
				3 x25o mg														
64	8	H.G.	♂	6.12.	7o	1	115	6	11o	5	1oo	4	125	7	95	3	85	2
				3 x75o mg														
						16		46,5		42,[illegible]		26,5		47,5		31		14

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: χ^2 = 31,4 (Grenze: $\chi^2 \geq$ 12,59)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 8 ^ 2[illegible],3

39,3 69,8 65,8 49,8 7o,8 54,3 37,3

Gruppe 22 IB 5o3 mit verschiedenen Medikamenten

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	NN		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
6[illegible]	1	U.E. ♀	27.11. IB 3x2o mg Sp 1 Tbl.	72	1	11o	5	127	7	113	6	1o5	3,5	1o5	3,5	75	2
56	2	B.S. ♂	29. 9. IB 3x1oo mg A 3 x1 Tbl.	96	1	14o	6	175	7	13o	5	125	4	123	3	12o	2
69	3	I.E. ♀	27.11. IB 3oo mg H 3x1,5 Tr.	55	1	128	3	156	7	138	4,	138	4,5	143	6	85	2
53	4	G.W. ♂	IB 3x15o mg A 3 x1 Tbl. V 3 x5 mg	85	1	11o	3	144	6	125	4,	15o	7	125	4,5	1o7	2
					4		17		27		2o		19		17		8

Erläuterungen zur Tabelle: IB = IB 5o3, Sp = Speda, A = Akineton, H = Haloperidol, V = Valium

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 19,07$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 4 ≙ 16,5

2o,5 33,5 43,5 36,5 35,5 33,5 24,5

Gruppe 23 Lyogen

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
58	1	L.S. ♂	16. 6.	90	2	170	7	155	6	120	4	145	5	100	3	75	1
56	2	B.S. ♂	L 3 x 2 mg 18.10.	75	1	145	7	110	6	104	4	106	5	90	3	80	2
59	3	L.I. ♂	L 3 x 2 mg 31. 7.	68	2	130	7	120	5	90	3	122	6	95	4	58	1
52	4	A.Z. ♂	L 3 x 4 mg 9. 8.	55	2,5	140	6	148	7	132	5	112	4	58	1	55	2,5
			L 3 x 4 mg		7,5		27		24		16		20		11		6,5

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 22,81$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 4 \triangleq 16,5$

24 43,5 40,5 32,5 36,5 27,5 23

Gruppe 24 Lyogen mit Phenergan

Kl.	Jr.	Name	Staub-Tr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		24	
2o	1	J.W. ♂	31. 5. L 3 x 3 mg Ph 3 x1oo mg	9o	1,5	15o	6	125	3	135	4	155	7	14o	5	9o	1,5

Erläuterungen zur Tabelle: L = Lyogen, Ph = Phenergan,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 5,18 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 1 ≙ 8,2

9,7 14,2 11,2 12,2 15,2 13,2 9,7

Gruppe 25 Lyogen mit Akineton

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	NÜ		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
[illegible]	1	E.W. ♂	10.10.	80	2,5	112	5	114	6	75	1	[illegible]	4	121	7	80	2,5
			L 3x2 mg														
			A 3x2 Tbl.														
55	2	A.S. ♂	10.11.	70	2,5	104	5	115	6	85	4	136	7	60	1	70	2,5
			L 3x1 mg														
			A 3x1 Tbl.														
				5		10		12		5		11		8		5	

Erläuterungen zur Tabelle: L = Lyogen, A = Akineton,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 6$ (Grenze: $X^2 \geq 12{,}59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 2 \leq 11{,}6$

16,6 21,6 23,6 16,6 22,6 19,6 16,6

Gruppe 26 Verschiedene Medikamente

KB	Nr.	Name		Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
15	1	P.M.	♂	7. 7. Zentropil 2 x 1Tbl.	77	2	111	6	9o	4	8o	3	134	7	1o2	5	7o	1
58	2	R.P.	♀	3.11. Distraneurin 1Tbl.	1oo	2	124	5	145	7	1o3	3	112	4	125	6	72	1
66	3	E.S.	♂	24.11. Tifomycin 3 x 2Tbl.	65	2	165	7	15o	6	95	4	117	5	7o	3	4o	1
7	4	H.D.	♂	22. 5. Valium 15 mg	75	2	125	4	135	6	13o	5	16o	7	11o	5	7o	1
53	5	G.N.	♂	27.1o. Taractan 3x5o mg Imesonal 1 Tbl.	55	1	135	7	116	5	9o	2,5	13o	6	113	4	9o	2,5
61	6	E.S.	♀	15.11. Largactil 3x5o mg	65	1	14o	7	125	5	9o	2	135	6	1oo	4	92	3
						1o		36		33		19,5		35		23		9,5

Fortsetzung zu Gruppe 26 Verschiedene Medikamente

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 27,63$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 6 \triangleq 2o,2$

3o,2	56,2	53,2	39,7	55,2	45,2	29,7

Gruppe 27 Phasein

KB	Nr.	Name		Staub-Tr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
34	1	W.H.	♂	16. 6. 3 x 1 mg	85	2	125	7	110	6	90	3	100	4,5	100	4,5	75	1
62	2	M.M.	♀	6.12. 3 mg Reserpin 3 mg	150	5	170	7	155	6	105	2	115	4,5	115	3,5	100	1
						7		14		12		5		8		8		2

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 10,50 (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 2 ≙ 11,6

18,6 25,6 23,6 16,6 19,6 19,6 13,6

Gruppe 28 Phenergan

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
24	1	H.L. ♀	21. 7. 5x25 mg	9o	1	154	6	16o	7	118	3	14o	5	12[illegible]	4	115	2
27	2	B.K. ♂	14. 6. 2oo mg	85	2	145	4	2o5	7	155	5	17o	6	11o	3	75	1
					3		1o		14		8		11		7		3

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 1o,72 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 2 ≙ 11,6

14,6 21,6 25,6 19,6 22,6 18,6 14,6

Gruppe 29 Melleril mit verschiedenen Medikamenten

KB	Nr.	Name	Staub-Fr.	Nü		3c'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
3o	1	G.P. ♂	28. 6. M 3x1oo mg	9o	3	18o	6	183	7	1o7	4	145	5	8o	1,5	8o	1,5
48	2	M.S. ♀	11.1o. M 3x 6o mg Novadral 2x 1 Tbl.	85	1	12o	2	172	7	155	6	145	5	138	4	132	3
47	3	R.B. ♂	M 3x1oo mg Laroxyl 3x 1 Dr. A 3x 1 Tbl.	86	2	126	6	9o	3	1o8	5	132	7	1o4	4	65	1
					6		14		17		15		17		9,5		5,5

Erläuterungen zur Tabelle: M = Melleril, A = Akineton.

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 1o,54 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 3 ≙ 14,2

2o,2 28,2 31,2 29,2 31,2 23,7 19,7

Gruppe 3o Haloperidol mit Phenergan und Speda

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
2o	1	J.W. ♂	1o. 5. H 3x2o Tr. Ph 3x1oo mg	9o	2	19o	4	235	6	21o	5	25o	7	14o	3	2o	
13	2	M.M. ♀	23. 3. H 3x25 Tr. Ph 1oo mg Sp 1 Tbl.	9o	2	143	7	14o	6	11o	4	115	5	1oo	3	8o	1
					4		11		12		9		12		3		2

Erläuterungen zur Tabelle: H = Haloperidol, Ph = Phenergan, Sp = Speda,

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $\chi^2 = 1o,5o$ (Grenze: $\chi^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 2 $\hat{=}$ 11,6

14,6 22,6 23,6 2o,6 23,6 17,6 13,6

Gruppe 31 Diabetes und erhöhte Blutzuckerwerte

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	N		30'		60'		90'		120'		180'		240'	
26	1	A.G. ♀	6.12. Encephabol 3x1 Dr.	75	2	140	4	190	5	197	6	13	7	126	3	43	1
31	2	H.R. ♂	29. 9. Taxilan 3x100 mg	220	1	265	2	340	5	304	3	375	7	359	6	343	4
					3		6		10		9		14		9		5

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 8,57$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 2 \leq 11,6$

14,6 17,6 21,6 20,6 25,5 20,5 16,6

Gruppe 1 Tiotixen 1. - 1o. Tag der Medikation

KB	Nr.	Name		Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
6	1	R.H.	♀	7. 6. 1. Tag	9o	2	13o	5	165	6	14o	4	18o	7	13o	5	5[illegible]	1
[illegible]	2	W.B.	♂	6. 9. 1. Tag	1oo	2	125	4	14o	6	13o	5	165	7	12o	3	95	1
[illegible]2	3	R.H.	♀	2[illegible].1o. 1. Tag	8o	1	129	6	118	5	111	4	14o	7	1o8	3	1o1	2
4[illegible]	4	H.S.	♂	26. 4. 2. Tag	7o	1	12o	6	11o	5	135	7	77	3	1o8	4	8[illegible]	3
[illegible]8	5	M.U.	♀	2o. 9. 2. Tag	8o	1	14o	5	1oo	3	1o5	4	135	6	15o	7	9[illegible]	[illegible]
44	6	H.H.	♂	16. 9. 3. Tag	11o	3	1oo	2	12o	4,5	13o	7	13[illegible]	6	12o	4,5	9o	1
						1o		28		29,5		[illegible]		35		24,5		[illegible]

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 21,73 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 6 ≙ 2o,2

3o,2 48,2 49,7 51,2 55,2 44,7 3o,2

Gruppe 2 Tiotixen 21. - 3o. Tag der Medikation

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
6	1	R.H. ♀	28. 5. 22. Tag	85	2	165	5	21o	7	125	4	18o	6	12o	3	75	1
41	2	U.S. ♂	12. 5. 27. Tag	75	2	14o	7	95	4	115	6	1o5	5	85	3	65	1
					4		12		11		1o		11		6		2

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 1o.o7 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 2 ≙ 11,6

15,6 23,6 22,6 21,6 22,6 17,6 13,6

Gruppe 3 Tiotixen mit Zusatzmedikation 1. - 1o. Tag

KB	Nr.	Name		Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
				1. Tag:														
3o	1	R.K.	♂	2o. 9.	85	1	1oo	3,5	11o	5,5	95	2	115	7	11o	5,5	1oo	3,5
12	2	C.L.	♀	29.11.	87	1	15o	6	16o	7	148	5	14o	3	142	+	95	
31	3	E.S.	♀	23.1o.	85	2	162	7	117	5	85	3	134	6	85	3	6	
4	4	H.S.	♀	26. 5.	1o5	1	15o	4	145	2,5	145	2,5	183	7	16o	5,5	16o	5,5
				2. Tag:														
21	5	A.F.	♂	24. 7.	1o2	3,5	148	7	116	6	1o2	3,5	11o	5	87	1	9o	3
				3. Tag:														
11	6	C.J.	♀	23. 3.	9o	2	15o	6	16o	7	148	5	13o	4	11o	3	75	1
				4. Tag:														
16	7	G.G.	♂	23. 3.	85	1	138	5	132	4	125	3	14o	6,5	14o	6,5	1o3	2
62	8	M.H.	♀	1o.11.	5o	1	1o5	3	1o9	4	123	5	138	6	142	7	1o2	2
71	9	M.M.	♀	29.11.	93	2	183	5	186	6	132	3	195	7	15o	4	83	1
				6. Tag:														
74	1o	K.B.	♂	29. 3.	75	1	145	5	165	7	13o	4	155	6	1o8	3	9o	2
				7. Tag:														
14	11	E.B.	♀	23. 3.	9o	1	145	6	156	7	14o	5	135	4	12o	3	1o5	2
				8. Tag:														
9	12	F.T.	♂	23. 3.	85	2	135	7	125	6	1o8	4,5	1o8	4,5	1o3	3	75	1
					19,5		64,5		67		45,5		66		48,5		24	

Fortsetzung von Gruppe 3 Tiotixen mit Zusatzmedikation 1. - 10. Tag

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 42,28 (Grenze: $X^2 \geq$ 12,59)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 12 $\hat{=}$ 28,5

48 93 95,5 74 94,5 77 52,5

Gruppe 4 Tiotixen mit Zusatzmedikation 11. - 2o. Tag

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Ni		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
			18. Tag:														
3	1	K.S. ♂	21. 5.	35	1,5	16o	6	165	7	11o	3	13o	4,5	13o	4,5	85	1,5
			2o. Tag:														
57	2	V.S. ♂	13.11.	7o	2	12o	3	15o	7	13o	4	148	6	177	5	3o	1
7	3	H.D. ♂	12. 6.	7o	2	125	7	115	5,5	9o	3	115	5,5	1oo	4	3o	1
					5,5		16		19,5		1o		16		14,5		1,5

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 14,92$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 3 \triangleq 14,2$

19,7 3o,2 33,7 24,2 3o,2 27,7 17,7

Gruppe 5 Tiotixen mit Zusatzmedikation 21. - 3o. Tag

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	NB		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
			21. Tag:														
1	1	K.S. ♂	12. 6.	65	1	9o	2	125	7	11o	5	12o	6	1oo	4	9o	3
9	2	E.G. ♂	12. 6.	65	2,5	115	6	85	5	75	4	14o	7	5o	1	65	2,5
			22. Tag:														
5o	3	R.R. ♂	11.1o.	8o	1,5	8o	1,5	9o	3	95	4	1o8	5	11o	6	12o	7
32	4	R.H. ♂	25.11.	75	1	137	7	115	6	1o7	4	11o	5	88	2	85	3
42	5	E.C. ♀	25. 5.	85	1	125	5	145	6	113	3	17o	7	12o	4	1oo	2
4	6	H.S. ♀	16. 6.	8o	1	145	5	17o	7	15o	6	14o	3,5	14o	3,5	125	2
			23. Tag:														
44	7	H.M. ♂	4.1o.	86	3	125	6	12o	7	89	4	11o	5	68	1	8o	2
15	8	P.M. ♂	31. 7.	63	1	88	6	75	4	85	5	1oo	7	7o	3	65	2
23	9	K.B. ♂	7. 7.	118	3	148	7	144	6	113	1	14o	5	135	4	117	2
			24. Tag:														
45	1o	W.B. ♂	29. 9.	9o	1,5	167	7	146	5	1o2	3	158	6	123	4	9o	1,5
			26. Tag:														
73	11	T.K. ♂	23. 3.	85	2	157	6	17o	7	138	5	125	3	135	4	5o	1
			27. Tag:														
5o	12	R.R. ♂	16.1o.	71	4	65	1	7o	2,5	7o	2,5	9o	7	9o	6	74	5
			28. Tag:														
4o	13	W.B. ♂	4.1o.	95	3,5	165	7	95	3,5	74	2	15o	6	6o	1	124	5
				96		66,5		69		48,5		72,5		44,7		57	

Fortsetzung zu Gruppe 5 Tiotixen mit Zusatzmedikation 21. - 30. Tag

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: χ^2 = 31,14 (Grenze: $\chi^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 13 ≤ 29,7

55,7 96,2 98,7 78,2 1o2,2 74,2 66,7

Gruppe 6 Tiotixen mit Zusatzmedikation 31. - 4o. Tag

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		15o'		18o'	
3	1	K.S. ♂	32. Tag: 14. 6.	9o	1	155	7	15o	6	115	4	14o	5	11o	3	95	2
42	2	H.S, ♂	37. Tag: 5. 7.	9o	2	165	4	17o	6	166	5	19o	7	158	3	58	1
5o	3	R.R. ♂	38. Tag: 27.1o.	6o	2	1o4	5	95	4	115	7	114	6	89	3	5o	1
					5		16		16		16		18		9		4

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 14,71$ (Grenze: $X^2 \geq 12,59$)
Signifikanz!

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 3 ≙ 14,2

19,2 3o,2 3o,2 3o,2 32,2 23,2 18,2

Gruppe 7 Tiotixen mit Zusatzmedikation 41. - 5o. Tag

KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
1	1	K.C. ♂	44. Tag: 5. 7.	85	2	134	6	14o	7	12o	4	128	5	118	3	7o	1
2	2	E.G. ♂	49. Tag: 1o. 7.	76	2	127	7	1o9	3,5	1o9	3,5	117	3	12o	4	5[illegible]	[illegible]
					4		13		1o,5		7,5		1o		5		2

1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: X^2 = 9,48 (Grenze: $X^2 \geq$ [illegible],5o)

2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: n = 2 ≙ 11,6

15,6 24,6 22,1 19,1 21,6 2o,[illegible] 13,6

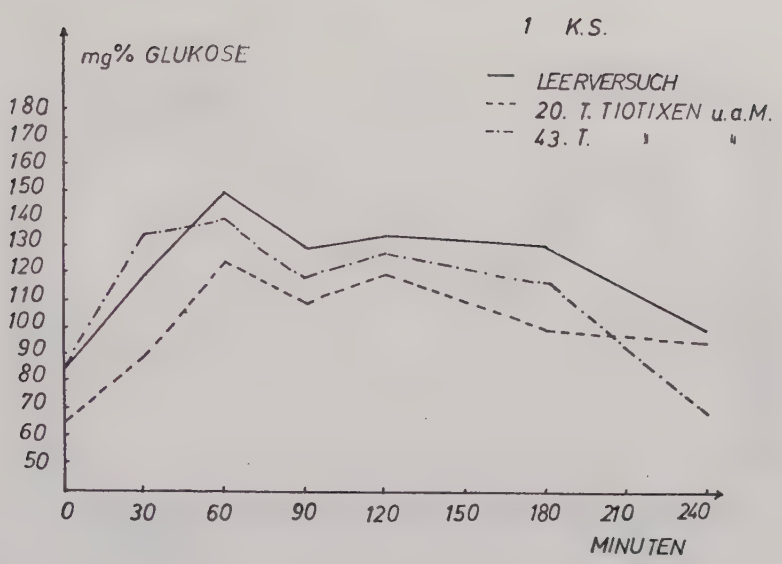
Gruppe 8 Tiotixen mit Zusatzmedikation 81. - 9o. Tag

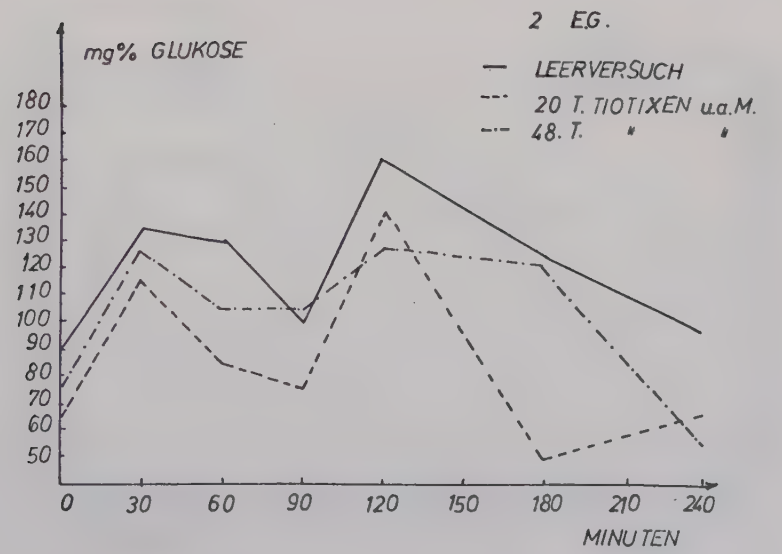
KB	Nr.	Name	Staub-Tr.	Nü		3o'		6o'		9o'		12o'		18o'		24o'	
44	1	H.M. ♂	81. Tag: 1.12.	62	1	12o	7	11o	6	1o6	4	1oo	3	87	2	1o9	5

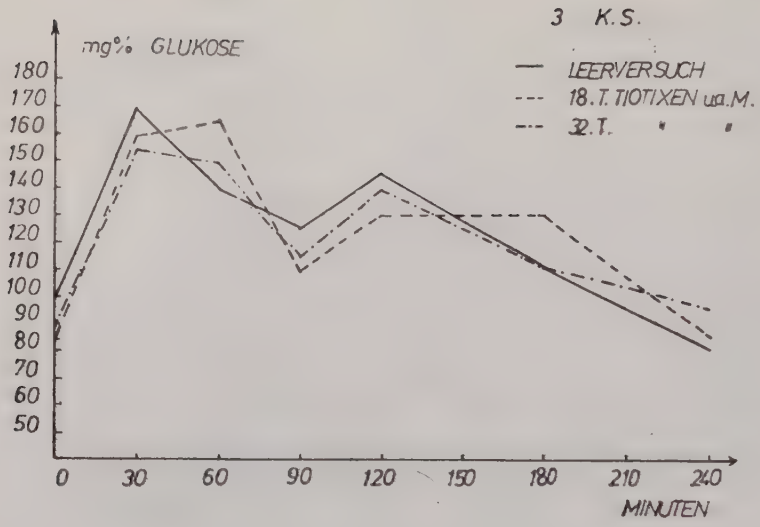
1) Rangvarianzanalyse nach Friedman: $X^2 = 6$ (Grenze: $X^2 \geq 12{,}59$)

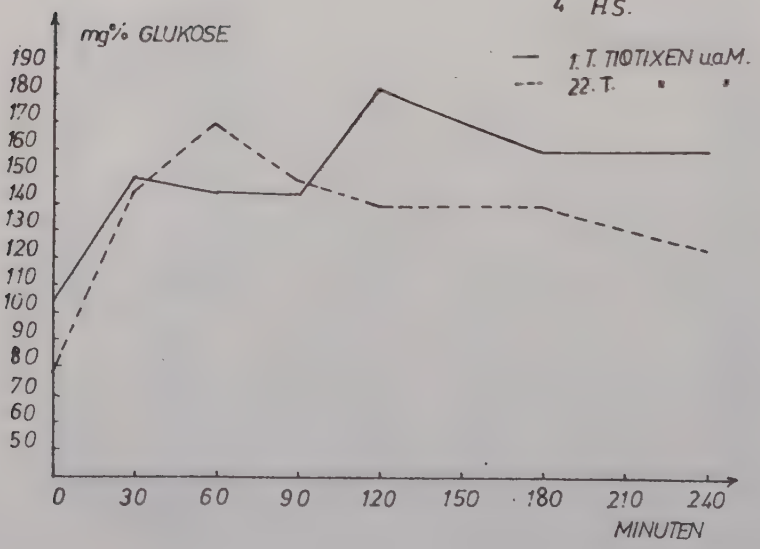
2) Test nach Wilcoxon und Wilcox: $n = 1 \triangleq 8{,}2$

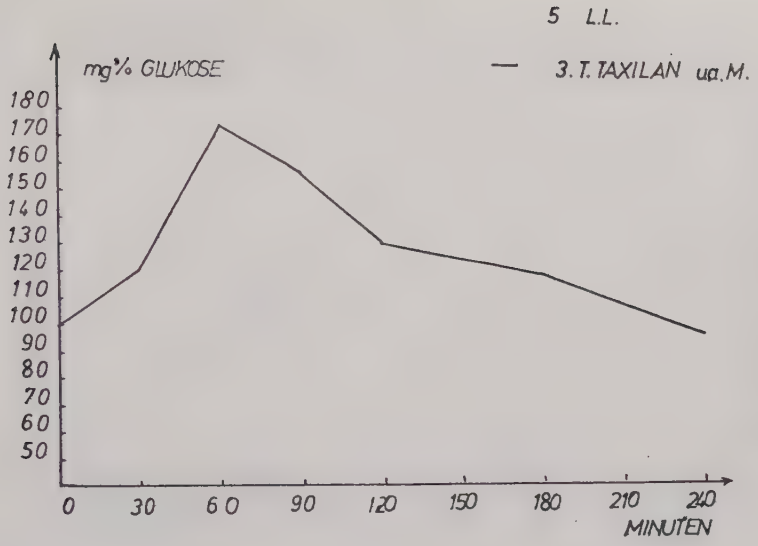
9,2 15,2 14,2 12,2 11,2 1o,2 13,2

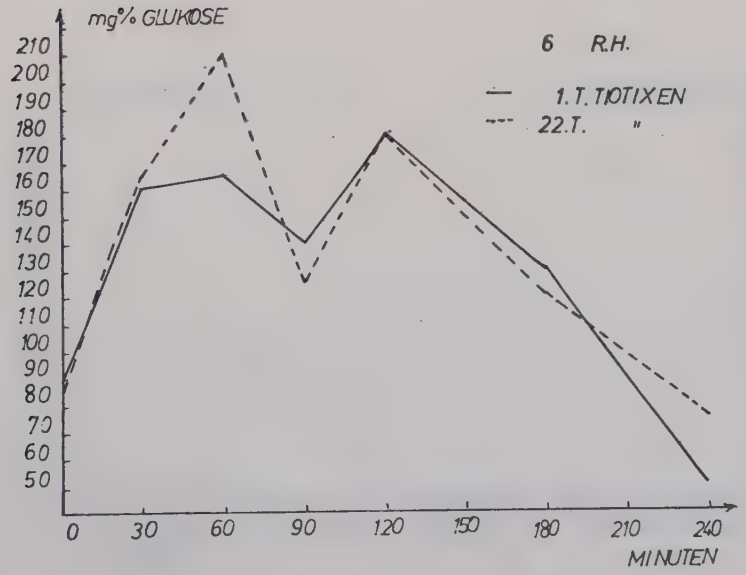

1 K.S.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
20. T. TIOTIXEN u.a.M.
43. T. " "
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

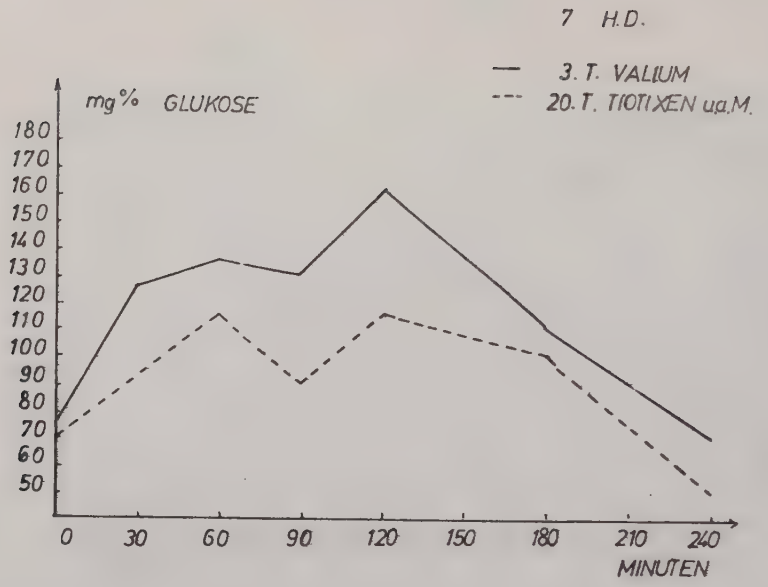

2 E.G.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
20 T. TIOTIXEN u.a.M.
48. T. " "
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

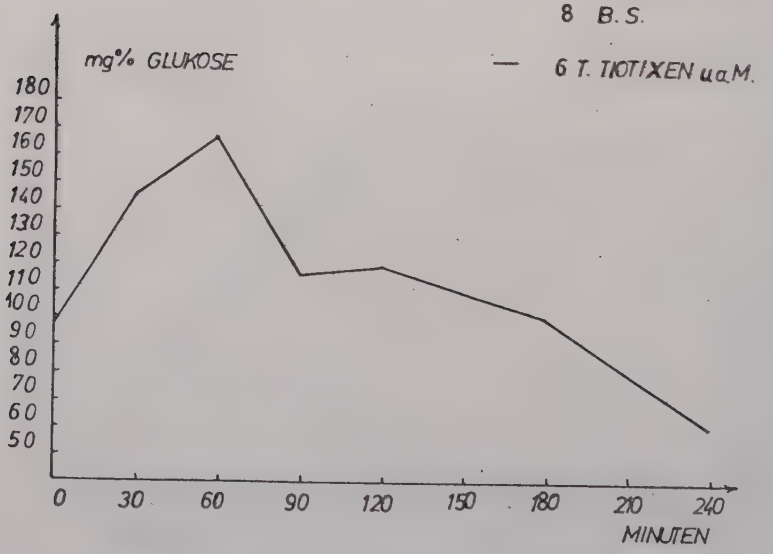

3 K.S.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
18. T. TIOTIXEN ua.M.
32. T. " "
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


4 H.S.
mg% GLUKOSE
1. T. TIOTIXEN ua.M.
22. T. " "
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

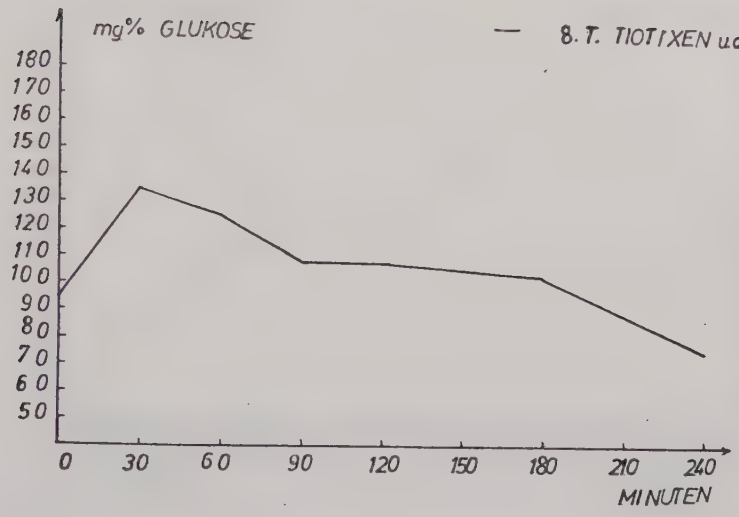

5 L.L.
mg% GLUKOSE
— 3. T. TAXILAN ua.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


mg% GLUKOSE
6 R.H.
— 1. T. TIOTIXEN
--- 22. T. "
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

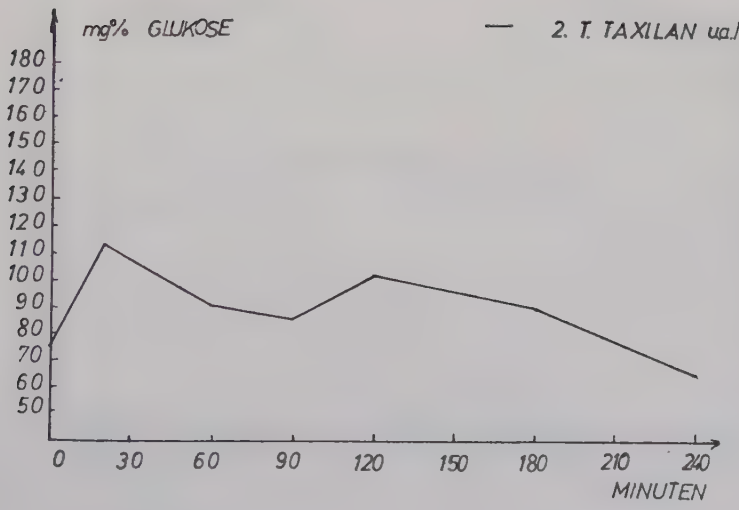

7 H.D.
3. T. VALIUM
20. T. TIOTIXEN ua.M.
mg% GLUKOSE
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


8 B. S.
6 T. TIOTIXEN ua.M.
mg% GLUKOSE
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

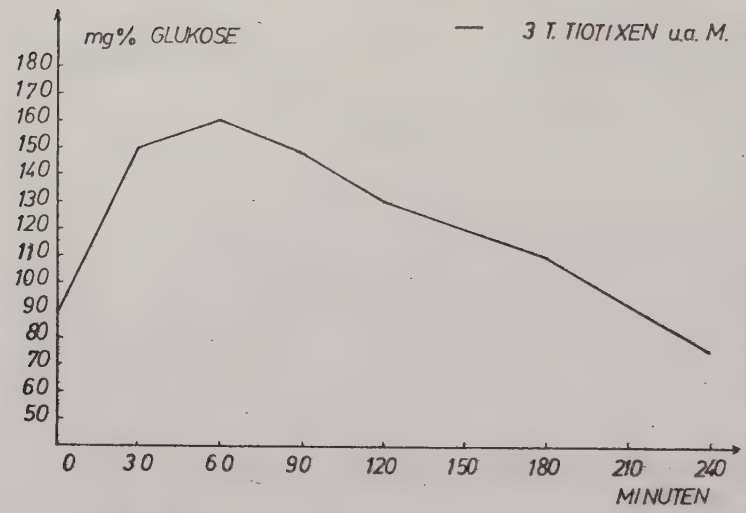
9 F.T.


mg% GLUKOSE
— 8. T. TIOTIXEN ua.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

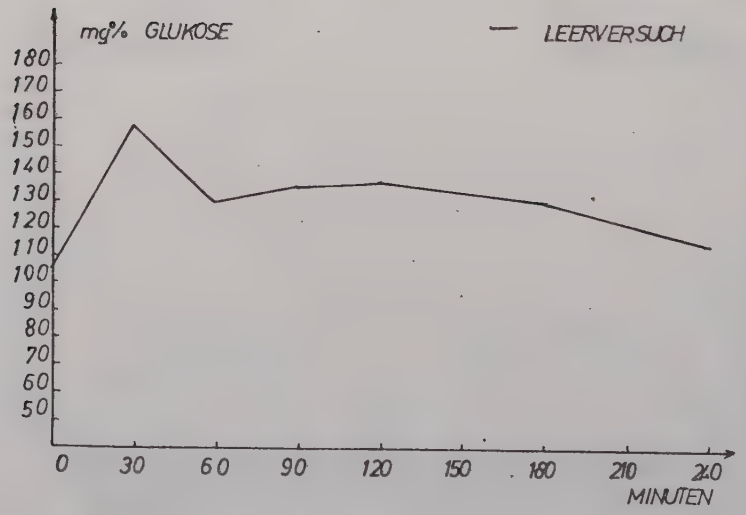
10 E.H.


mg% GLUKOSE
— 2. T. TAXILAN ua.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

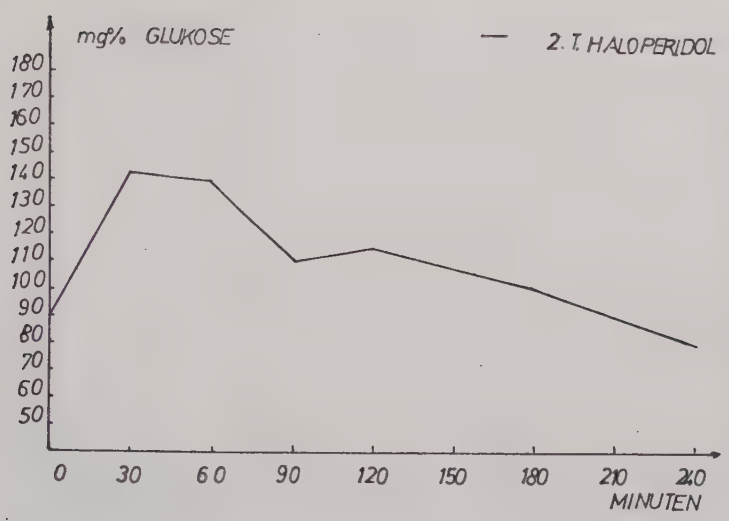
11 C.J.


mg% GLUKOSE
— 3 T. TIOTIXEN u.a. M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

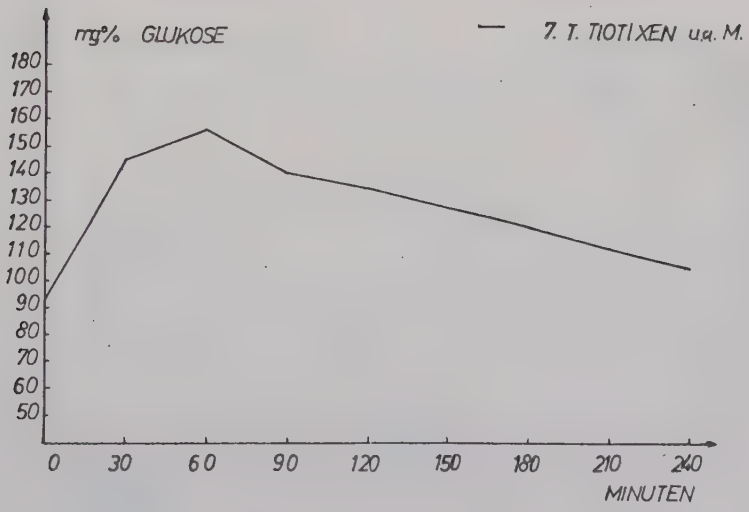
12 A.E.


mg% GLUKOSE
— LEERVERSUCH
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

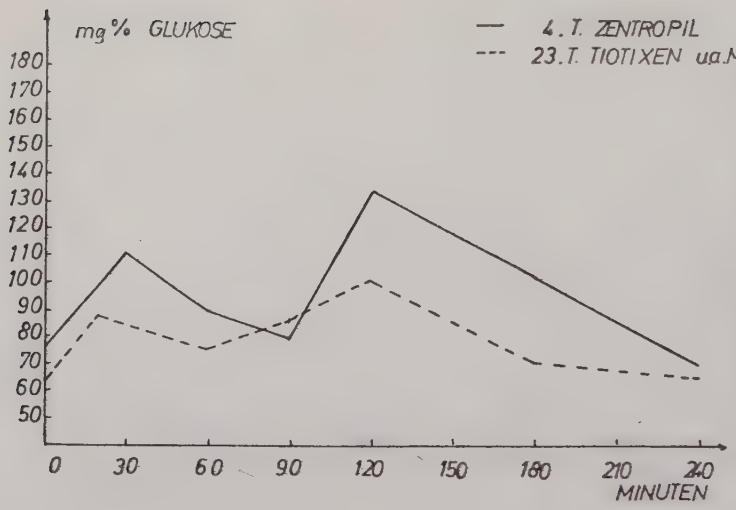
13 M. S.


mg% GLUKOSE
2. T. HALOPERIDOL
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

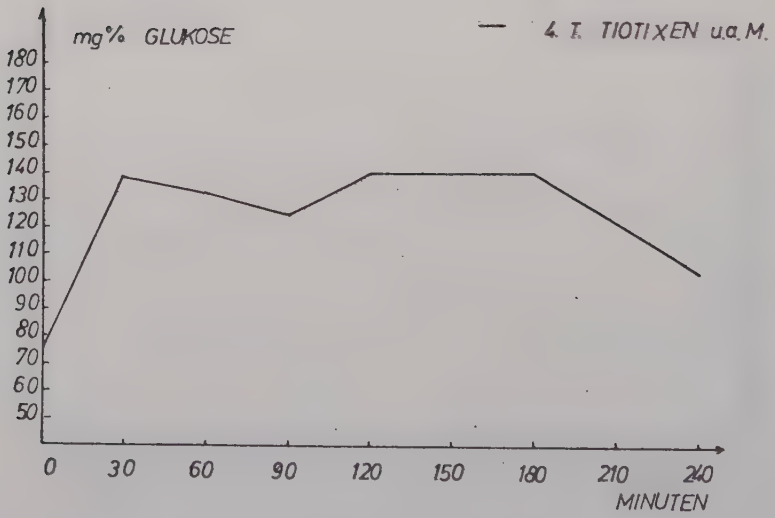
14 E. B.


mg% GLUKOSE
7. T. TIOTIXEN u.a. M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

15 P.M.

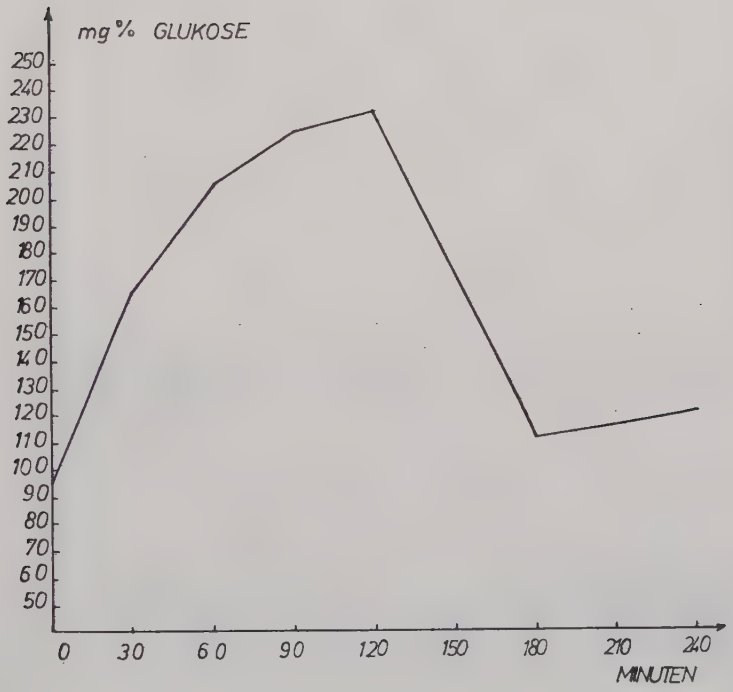

mg% GLUKOSE
— 4. T. ZENTROPIL
--- 23. T. TIOTIXEN u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

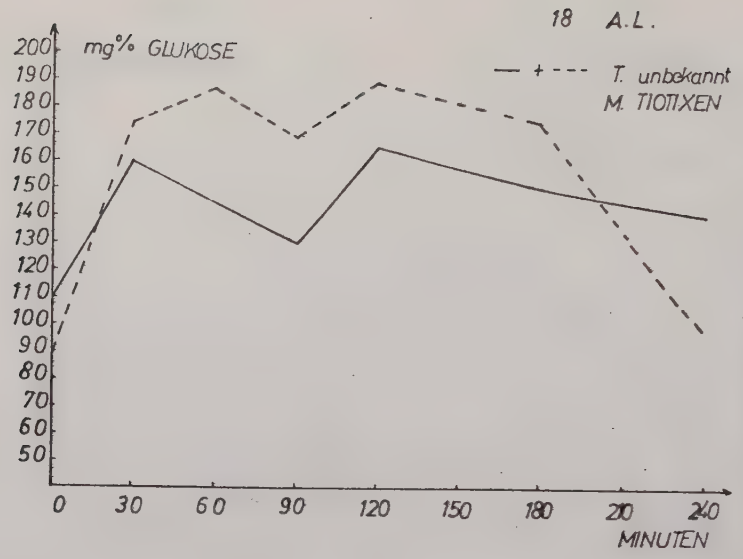
16 O.G.

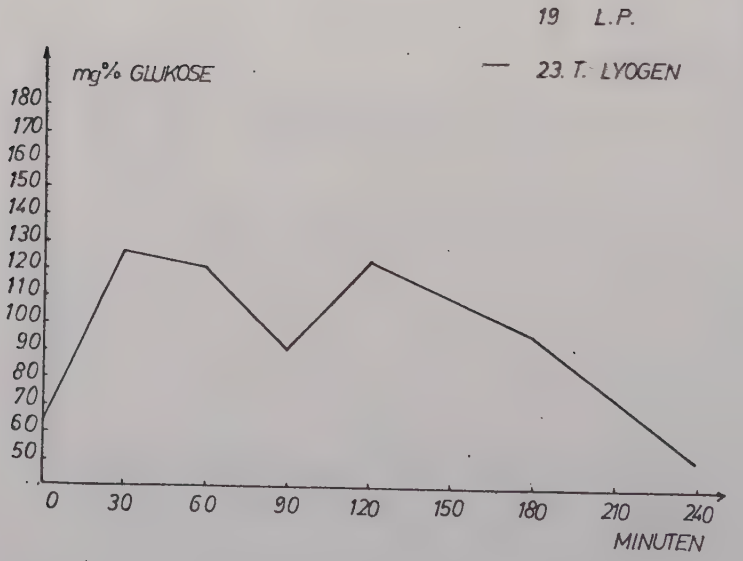

mg% GLUKOSE
— 4. T. TIOTIXEN u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

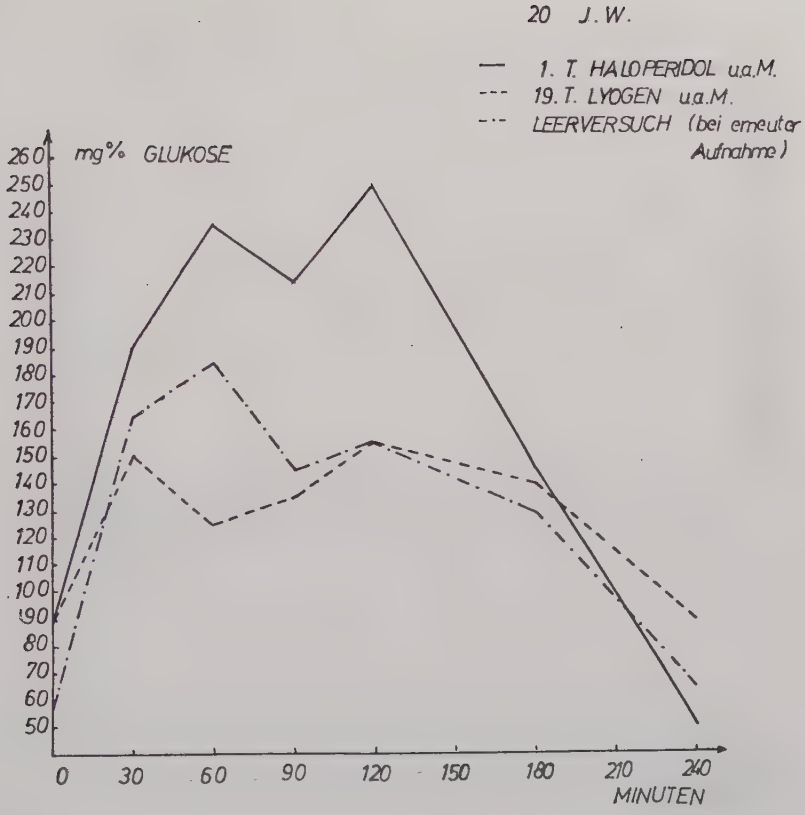
17 M.B.

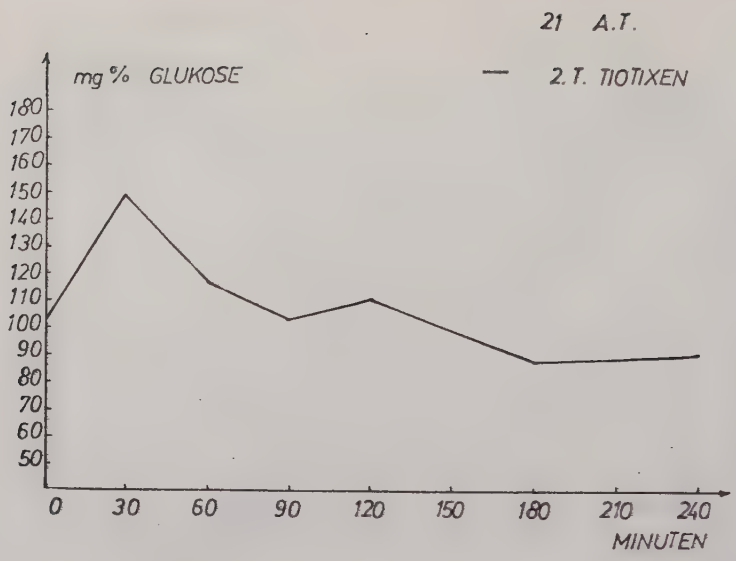
16 T. TAXILAN u.a.M.



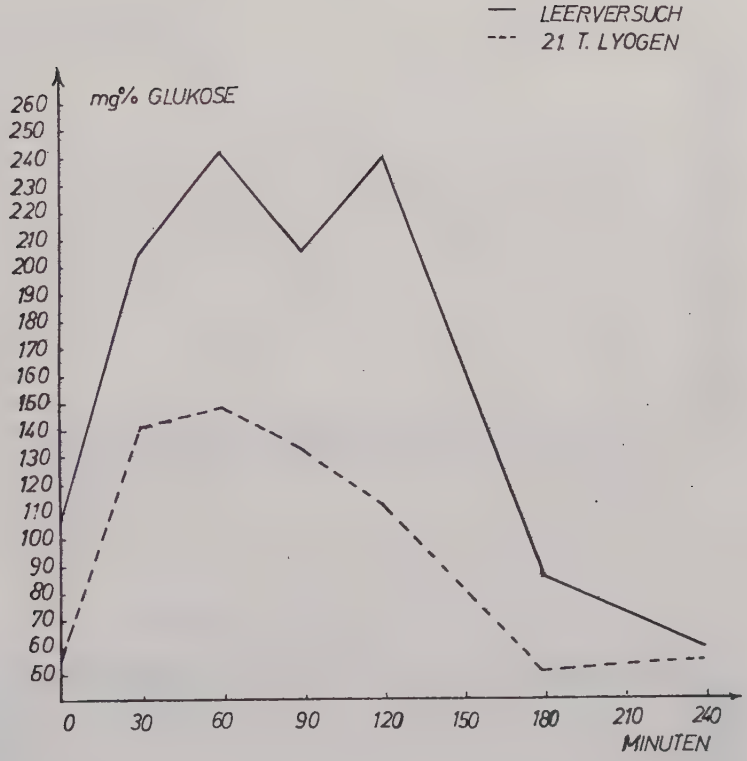

18 A.L.
mg% GLUKOSE
— + --- T. unbekannt
M. TIOTIXEN
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0 30 60 90 120 150 180 210 240
MINUTEN

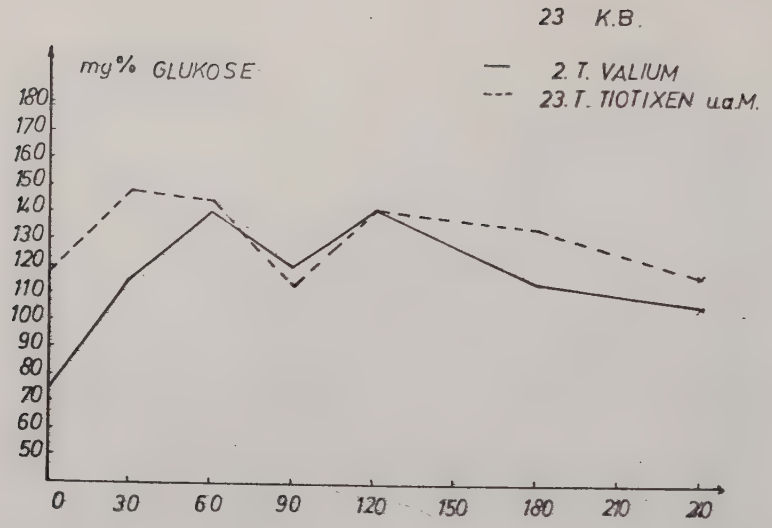

19 L.P.
mg% GLUKOSE
— 23. T. LYOGEN
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0 30 60 90 120 150 180 210 240
MINUTEN

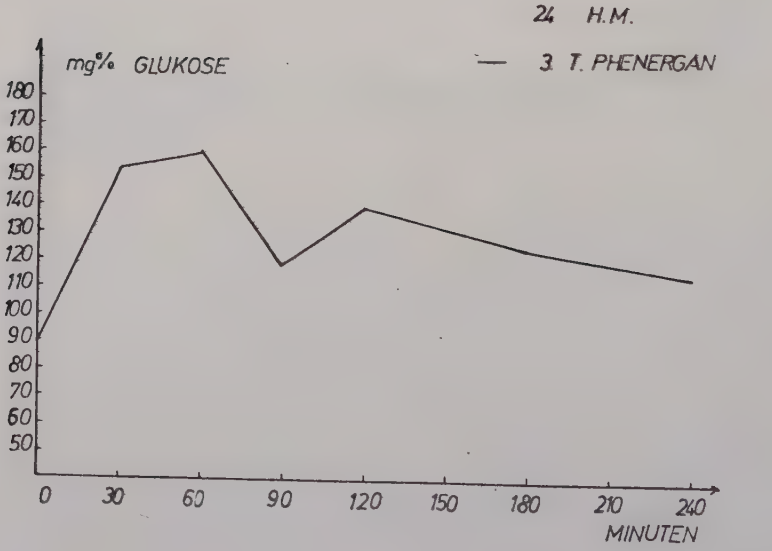

20 J.W.
1. T. HALOPERIDOL u.a.M.
19. T. LYOGEN u.a.M.
LEERVERSUCH (bei erneuter Aufnahme)
mg% GLUKOSE
260
250
240
230
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

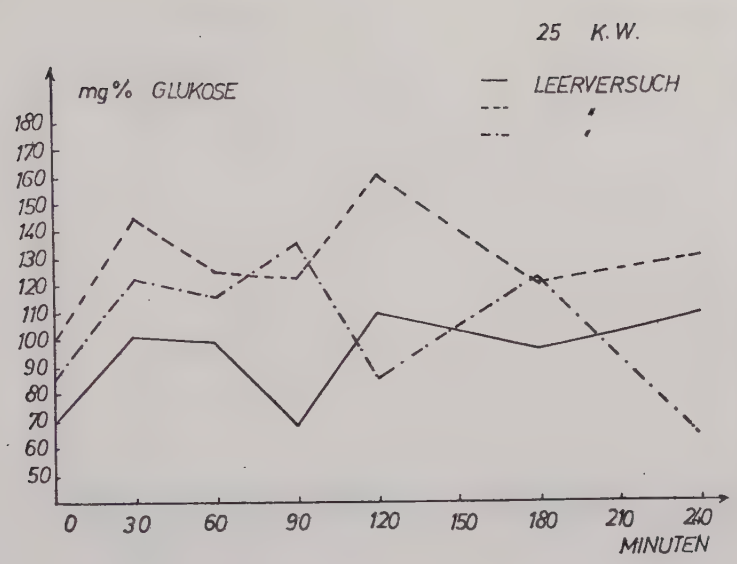

21 A.T.
mg % GLUKOSE
2. T. TIOTIXEN
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

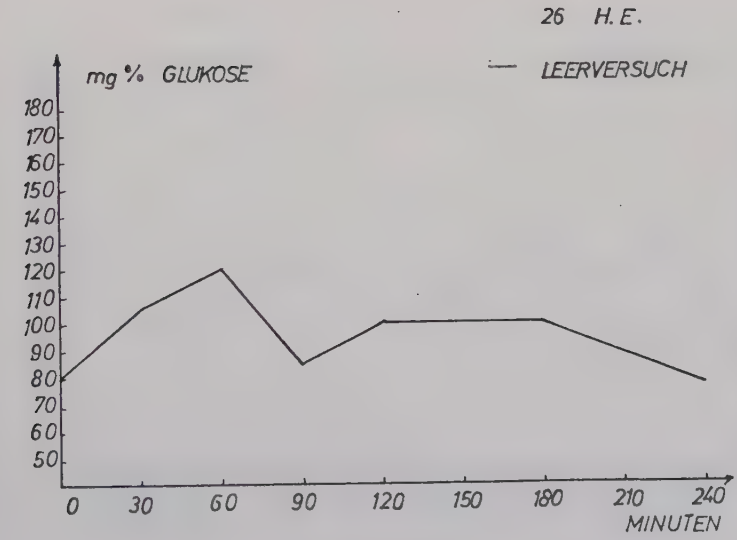
22 A.Z.

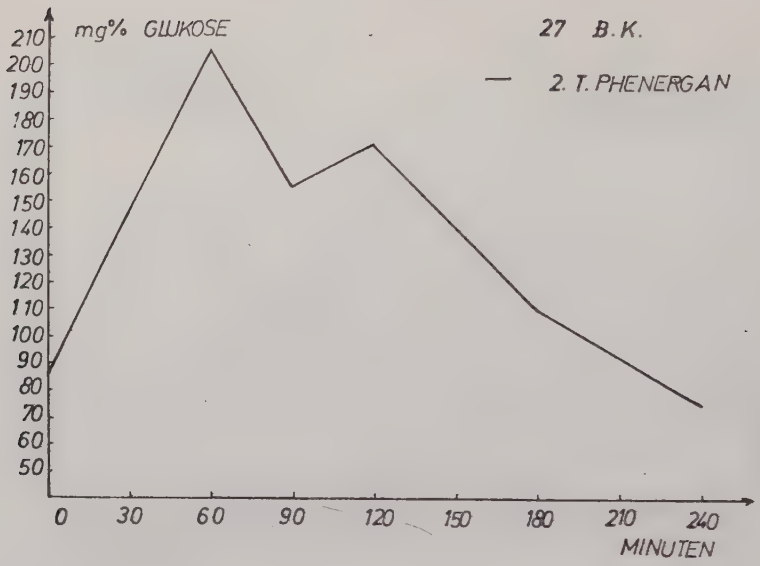

LEERVERSUCH
21. T. LYOGEN
mg% GLUKOSE
260
250
240
230
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

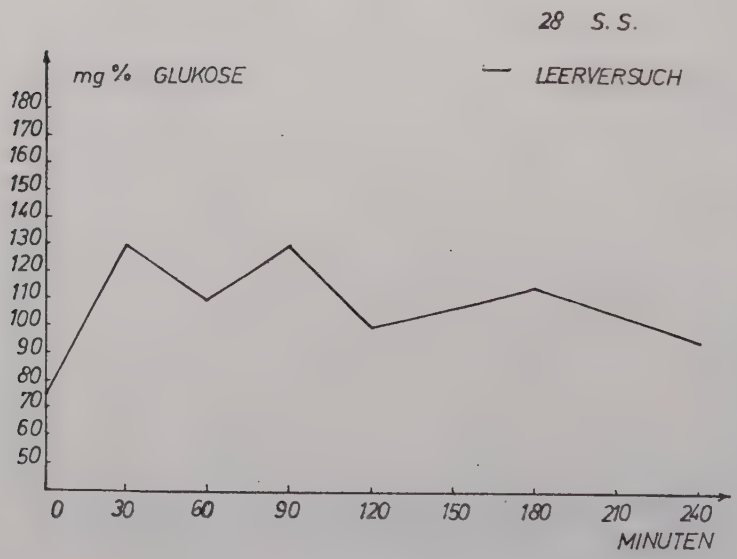

23 K.B.
mg% GLUKOSE
— 2. T. VALIUM
--- 23. T. TIOTIXEN u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240

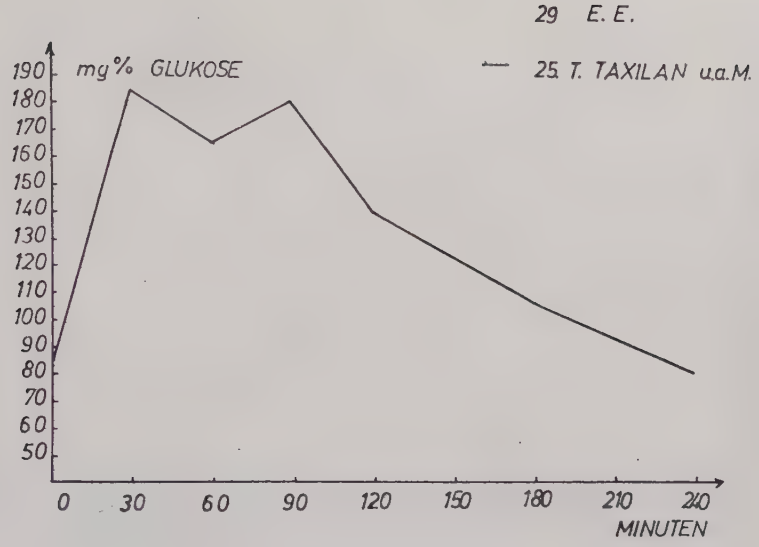

24 H.M.
mg% GLUKOSE
— 3 T. PHENERGAN
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

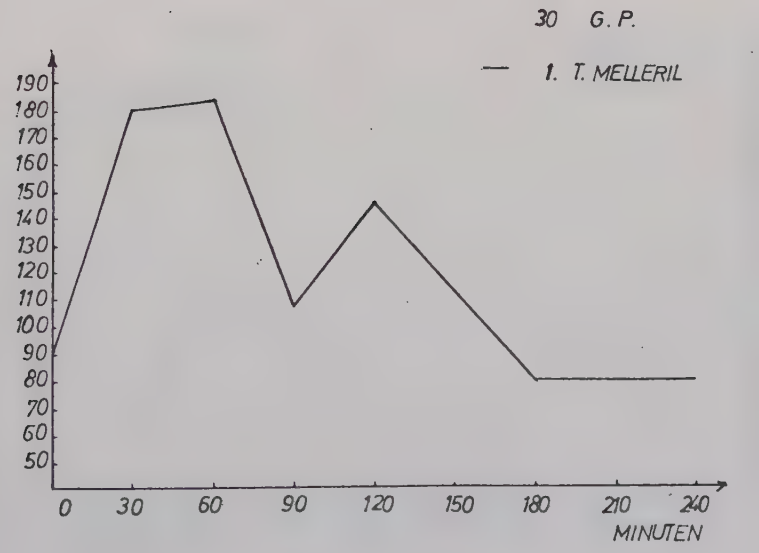

25 K.W.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

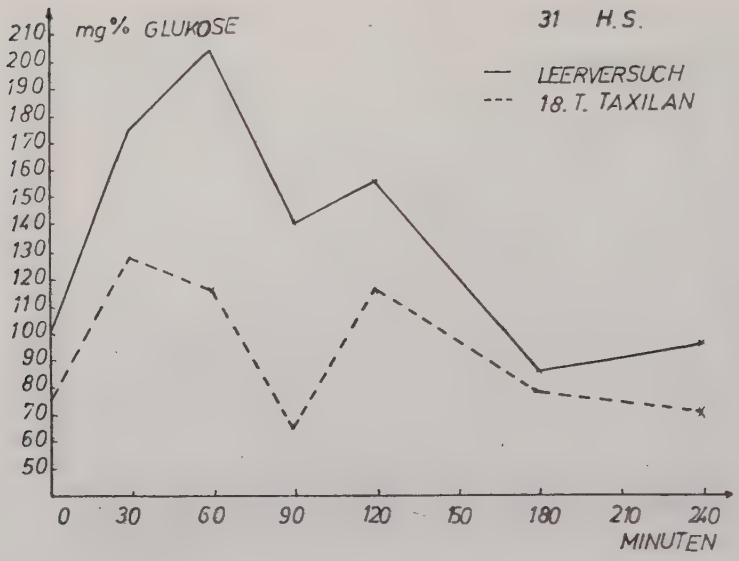

26 H.E.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

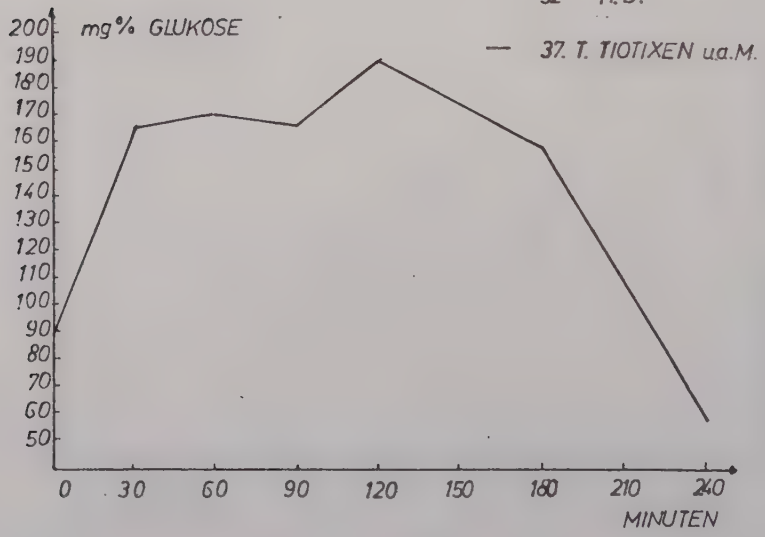

mg% GLUKOSE
27 B.K.
— 2. T. PHENERGAN
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

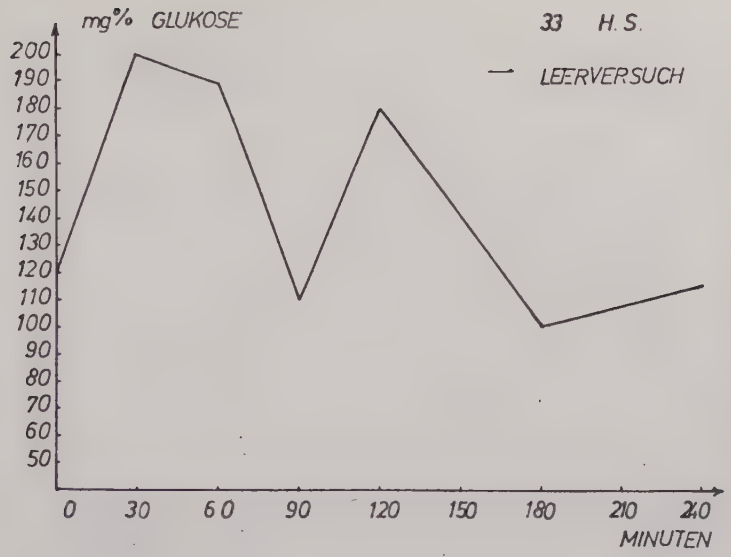

28 S. S.
mg % GLUKOSE
— LEERVERSUCH
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

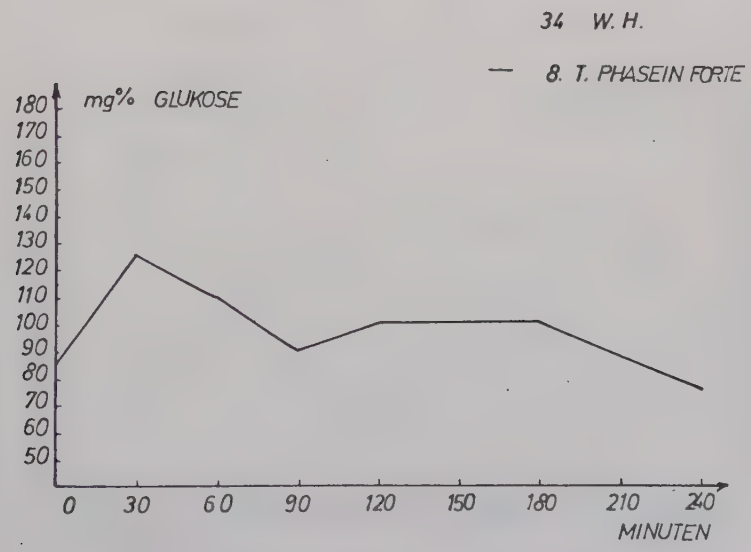

29 E. E.
25. T. TAXILAN u.a.M.
mg% GLUKOSE
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

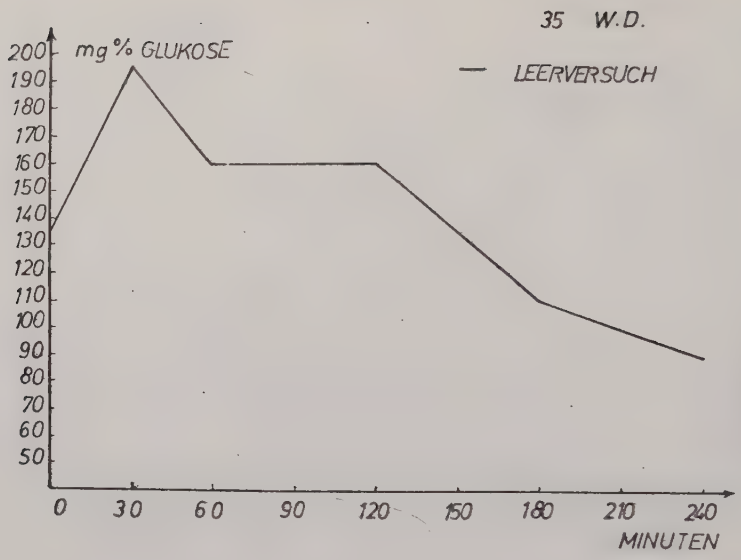

30 G. P.
1. T. MELLERIL
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

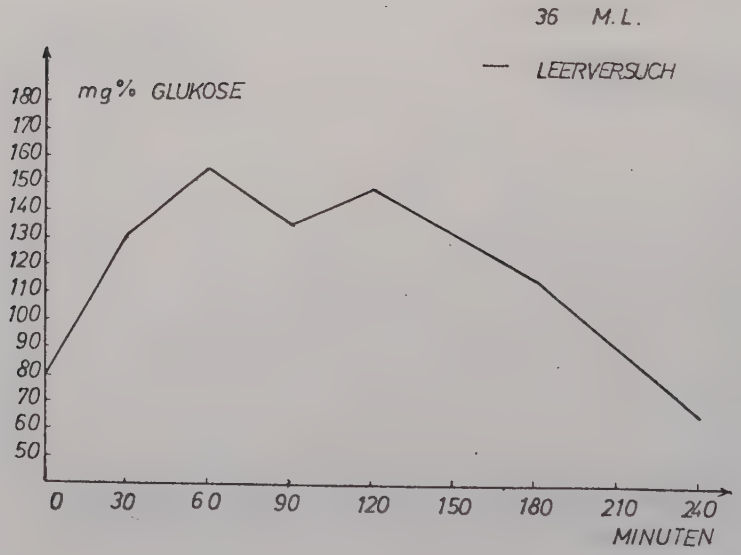

mg% GLUKOSE
31 H.S.
LEERVERSUCH
18. T. TAXILAN
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

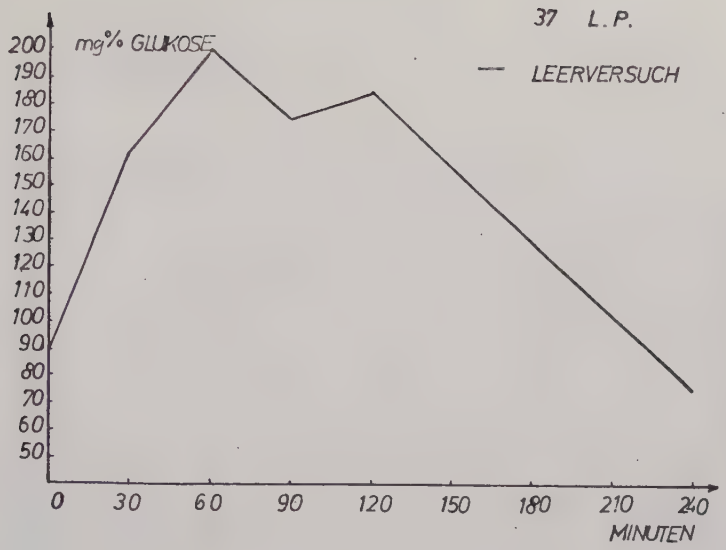

mg% GLUKOSE
32 H.S.
37. T. TIOTIXEN u.a.M.
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

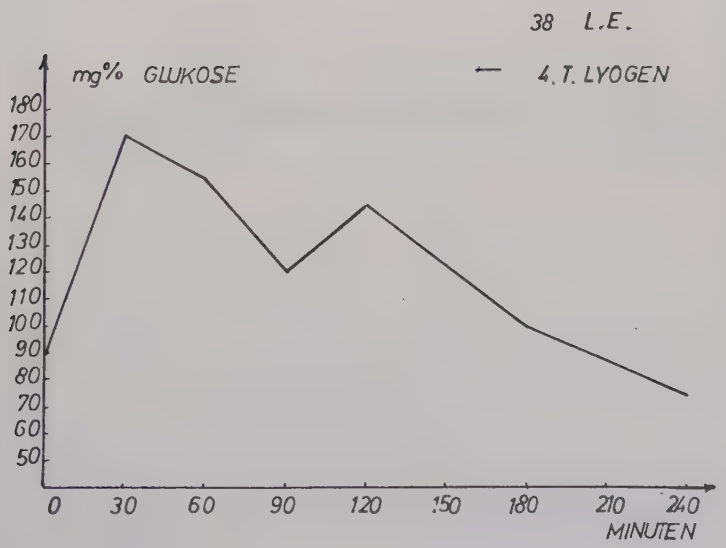

mg% GLUKOSE
33 H. S.
LEERVERSUCH
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


34 W. H.
8. T. PHASEIN FORTE
mg% GLUKOSE
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


35 W.D.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

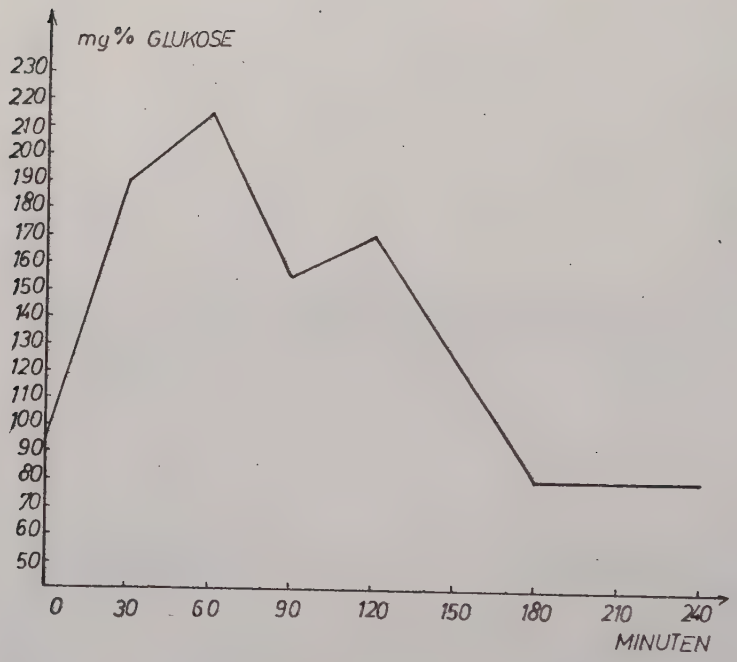

36 M.L.
LEERVERSUCH
mg% GLUKOSE
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


37 L.P.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


38 L.E.
mg% GLUKOSE
4. T. LYOGEN
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

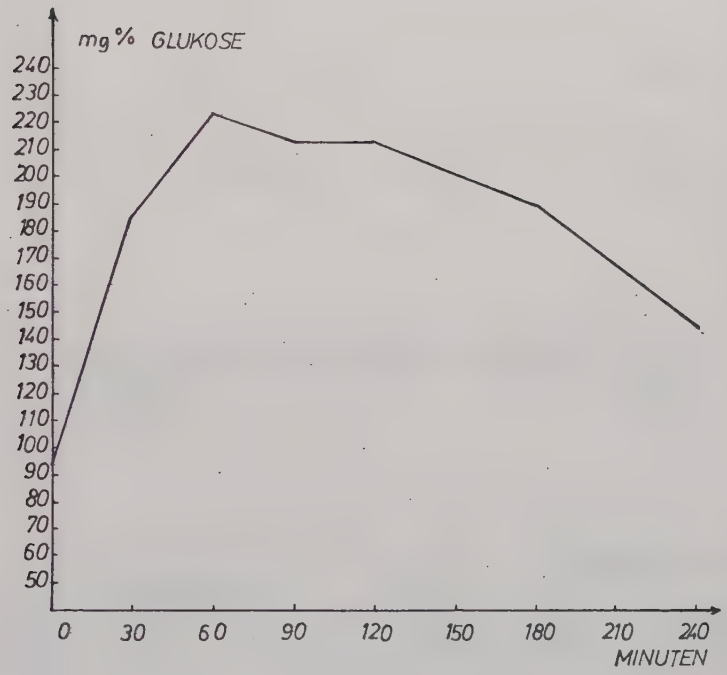
39 H. H.

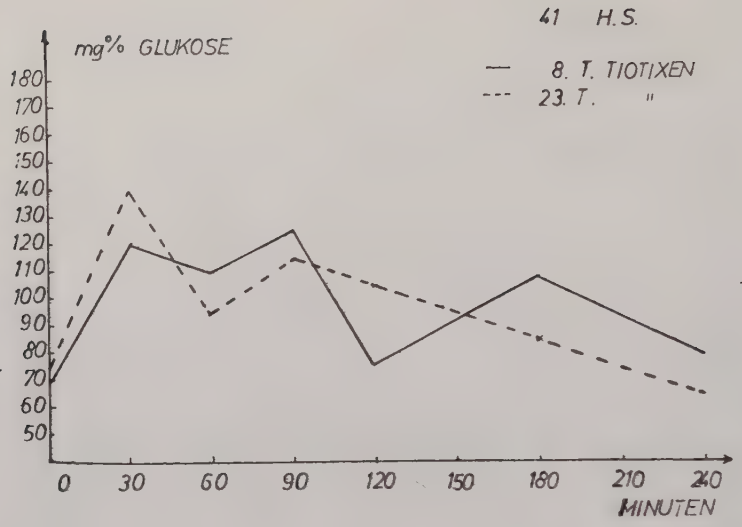
— LEERVERSUCH

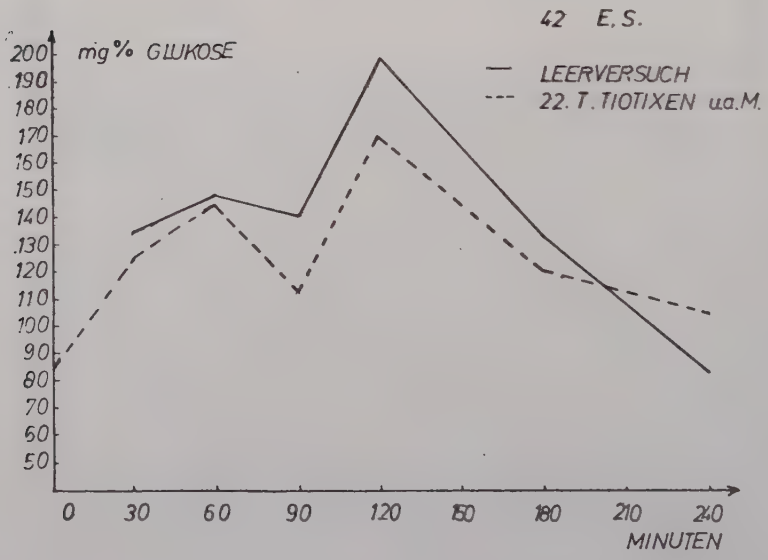


40 A.B.

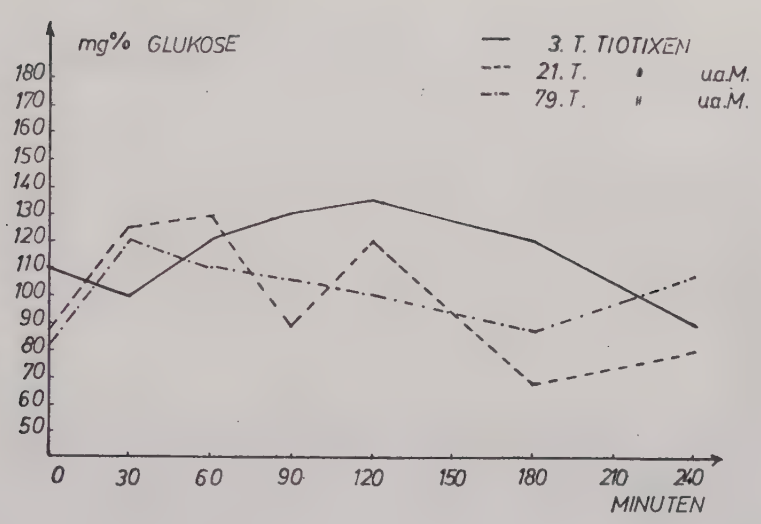
— 2. T. TAXILAN



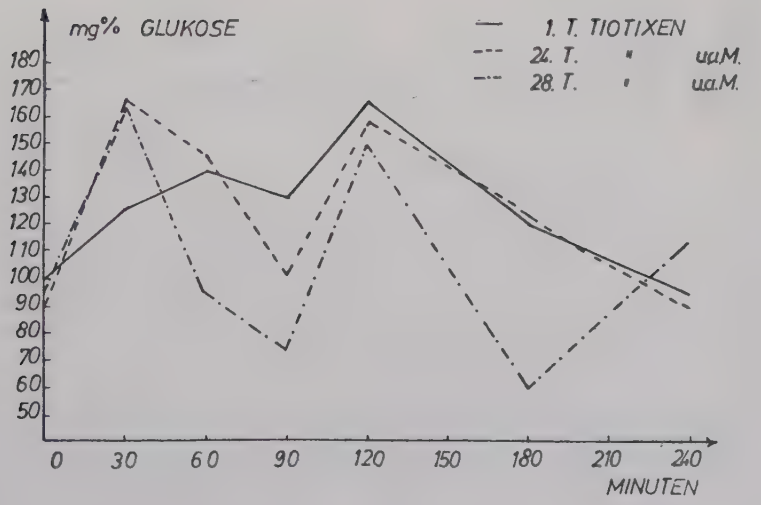

41 H.S.
mg% GLUKOSE
8. T. TIOTIXEN
23. T. "
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


42 E.S.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
22. T. TIOTIXEN u.a.M.
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

44 H. M.

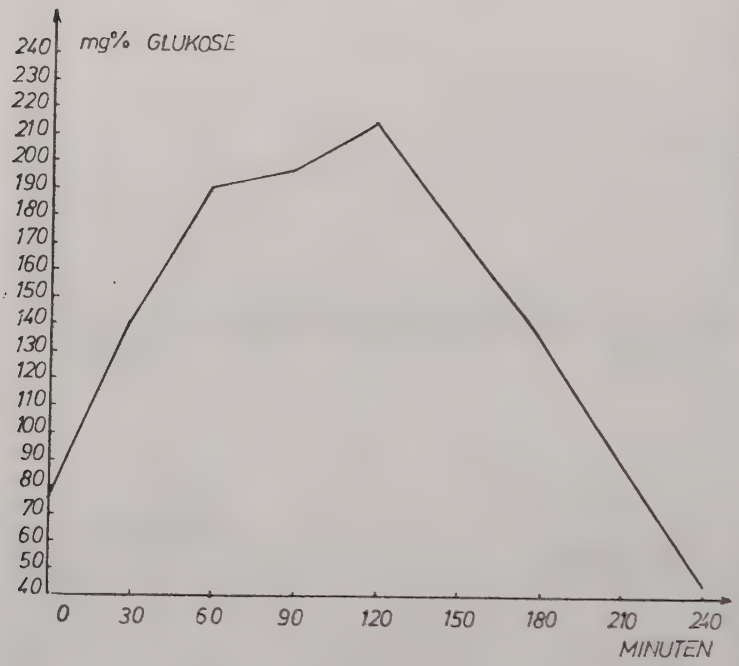

mg% GLUKOSE
3. T. TIOTIXEN
21. T. " ua.M.
79. T. " ua.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

45 W. B.

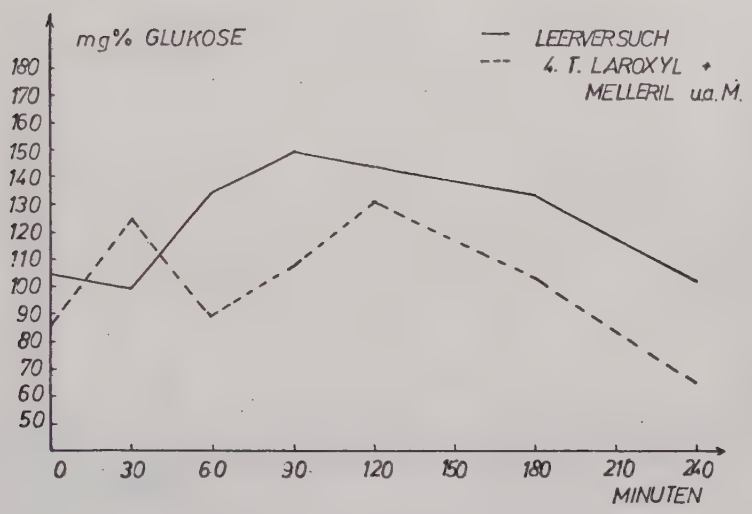

mg% GLUKOSE
1. T. TIOTIXEN
24. T. " ua.M.
28. T. " ua.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

46 A.G.

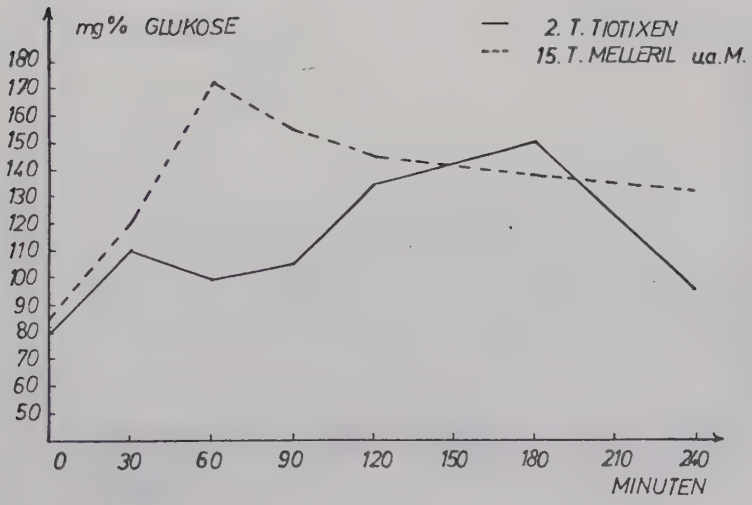
— 2. T. ENCEPHABOL

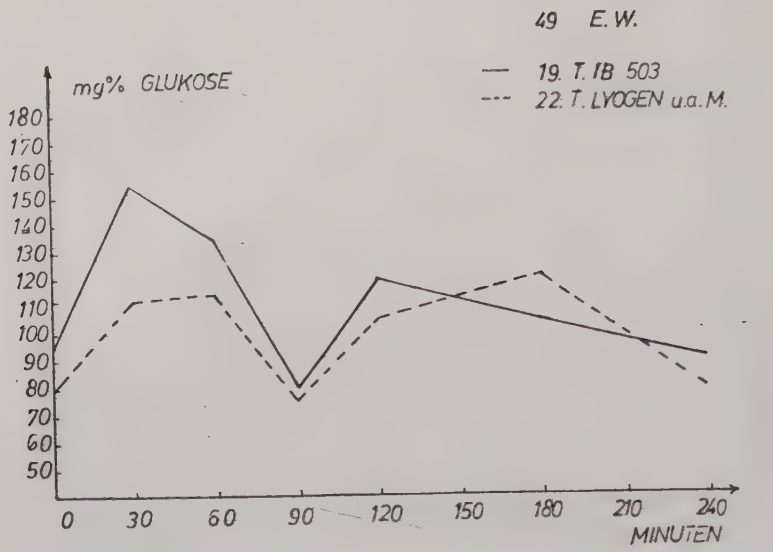


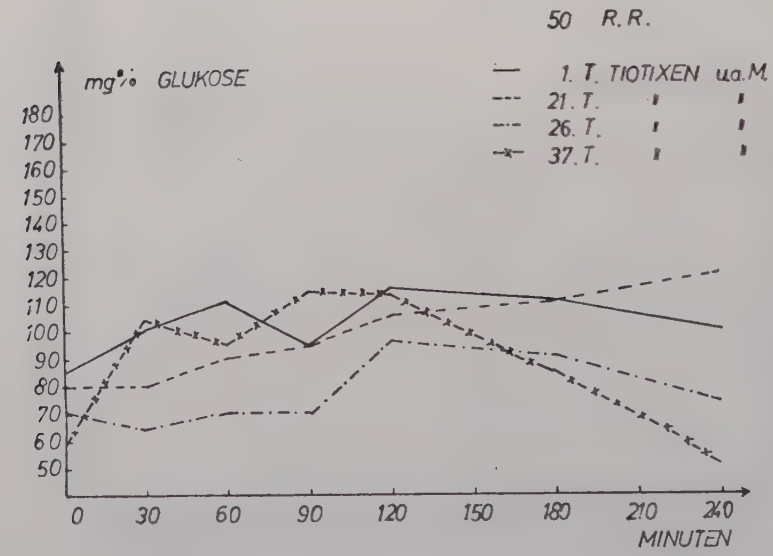
47 R.B.

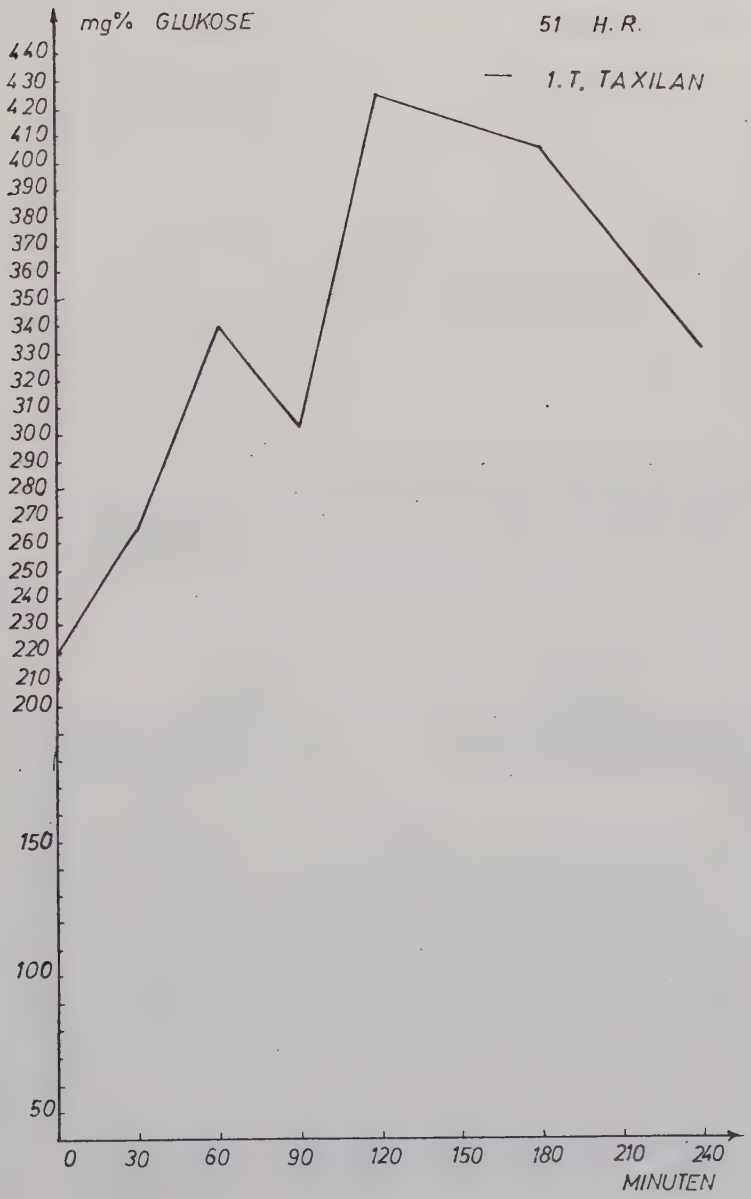

mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
4. T. LAROXYL +
MELLERIL ua.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

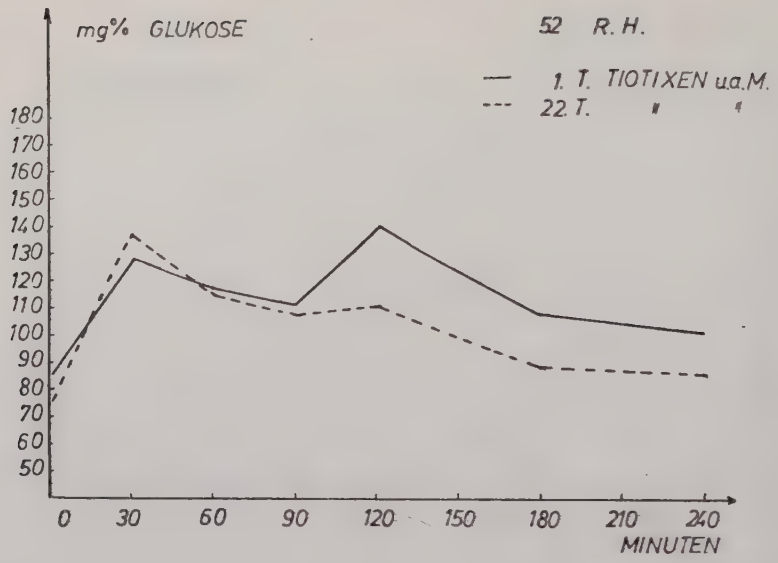
48 M.S.

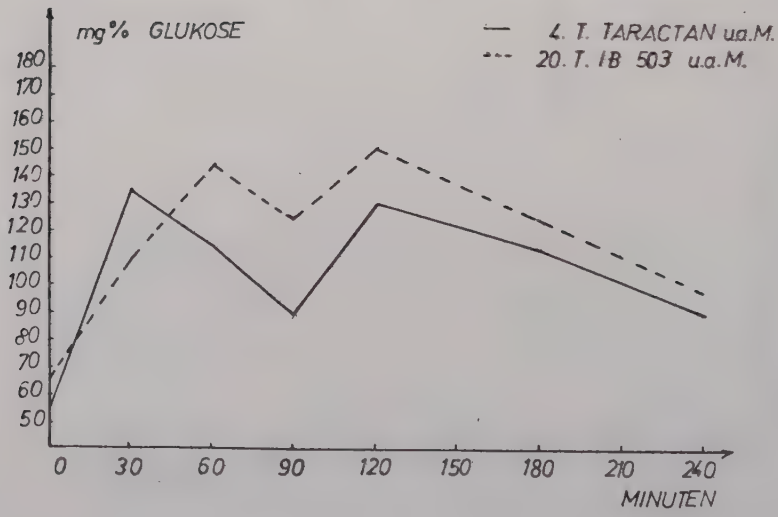

mg% GLUKOSE
2. T. TIOTIXEN
15. T. MELLERIL ua.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


49 E.W.
mg% GLUKOSE
19. T. IB 503
22. T. LYOGEN u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

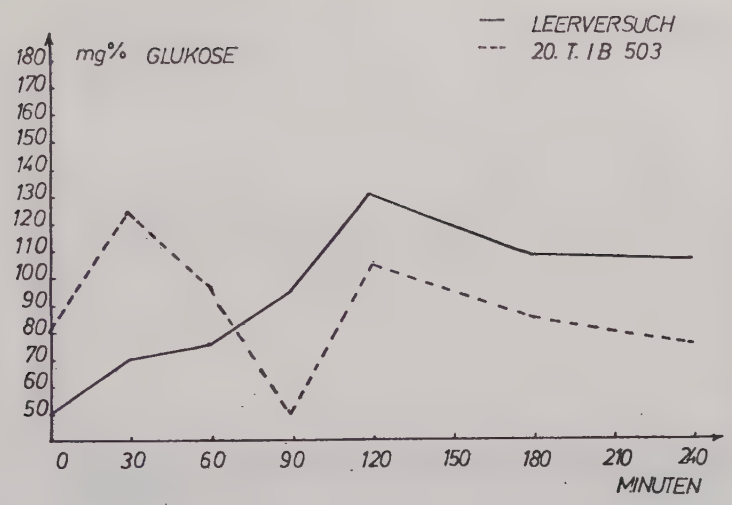

50 R.R.
mg% GLUKOSE
1. T. TIOTIXEN u.a.M.
21. T. " "
26. T. " "
37. T. " "
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


mg% GLUKOSE
51 H. R.
1. T. TAXILAN
440
430
420
410
400
390
380
370
360
350
340
330
320
310
300
290
280
270
260
250
240
230
220
210
200
150
100
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

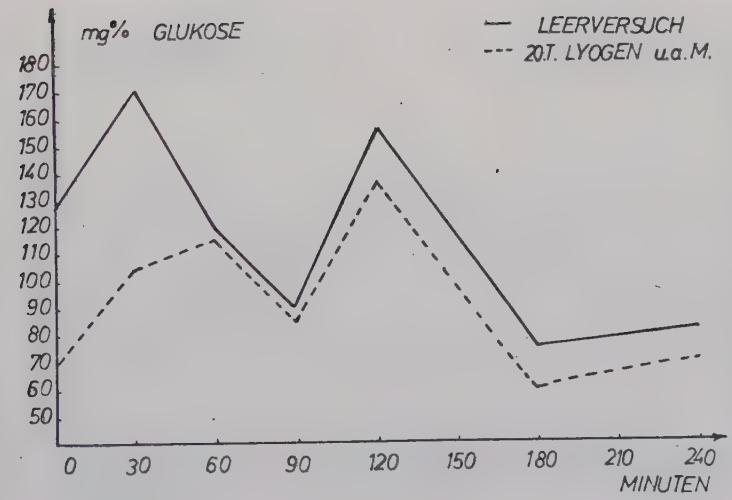

mg% GLUKOSE
52 R. H.
1. T. TIOTIXEN u.a.M.
22. T. " "
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0 30 60 90 120 150 180 210 240
MINUTEN


53 G. N.
mg% GLUKOSE
4. T. TARACTAN u.a.M.
20. T. IB 503 u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0 30 60 90 120 150 180 210 240
MINUTEN

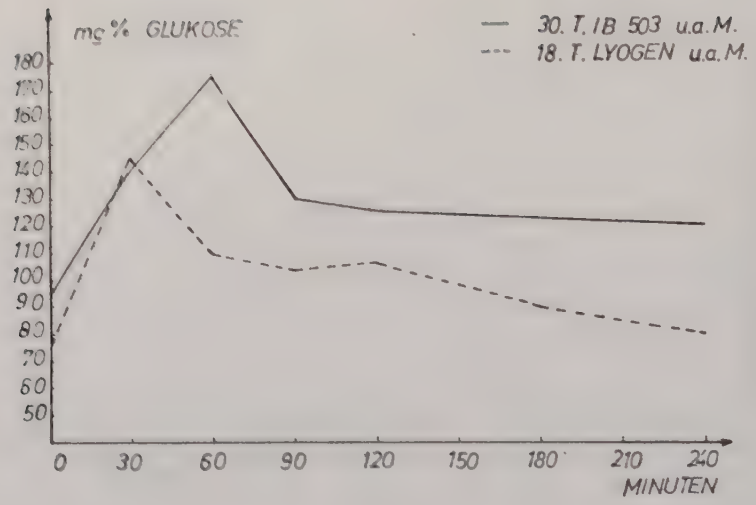
54 W. B.


— LEERVERSUCH
--- 20. T. I B 503
mg% GLUKOSE
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

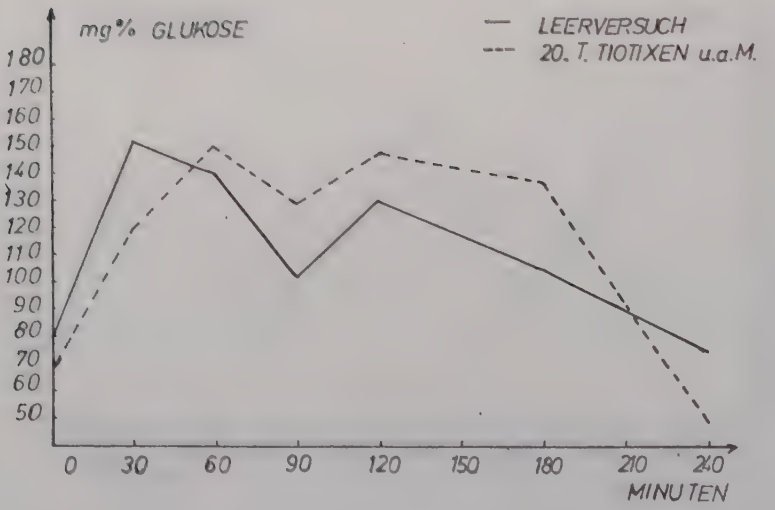
55 A. S.


— LEERVERSUCH
--- 20.T. LYOGEN u.a.M.
mg% GLUKOSE
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

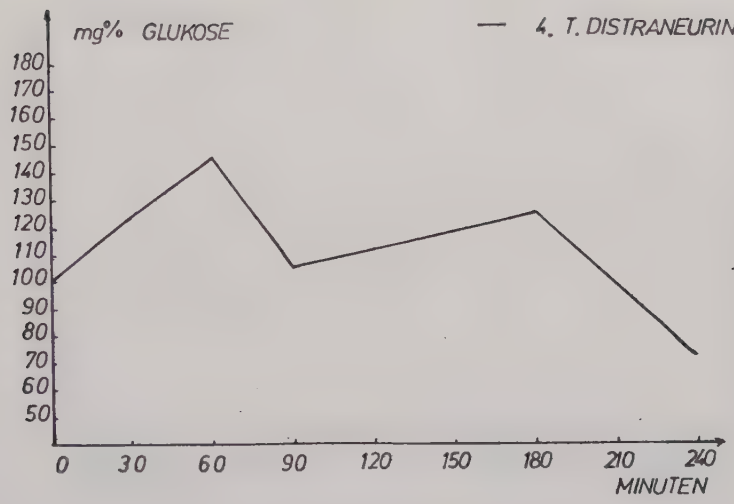
56 B. S.


mg% GLUKOSE
30. T. IB 503 u.a.M.
18. T. LYOGEN u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

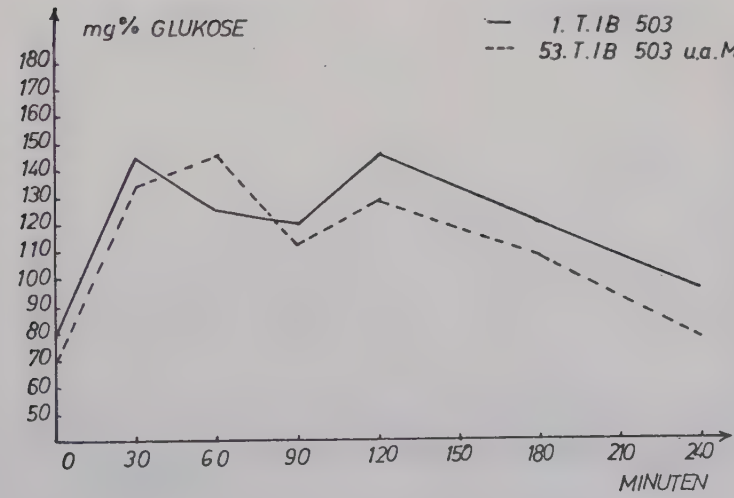
57 V. S.


mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
20. T. TIOTIXEN u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

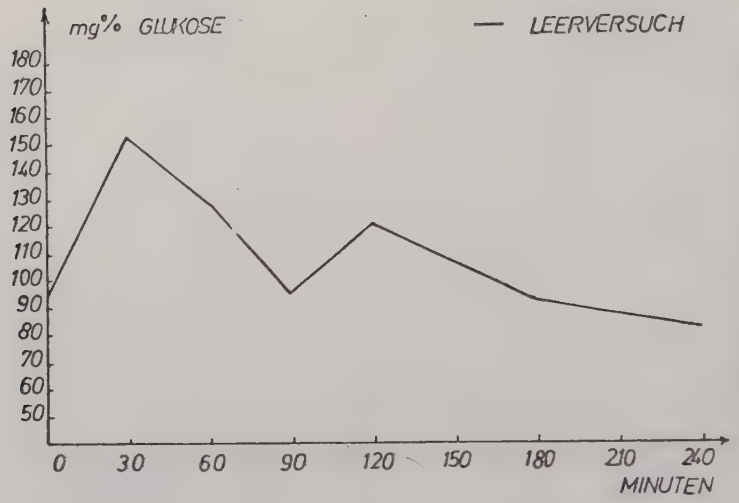
58 R. P.


mg% GLUKOSE
— 4. T. DISTRANEURIN
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

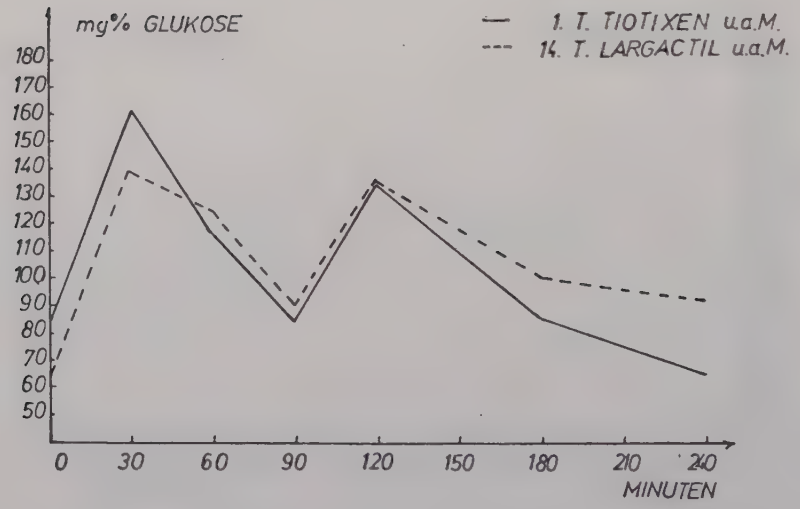
59 H. R.

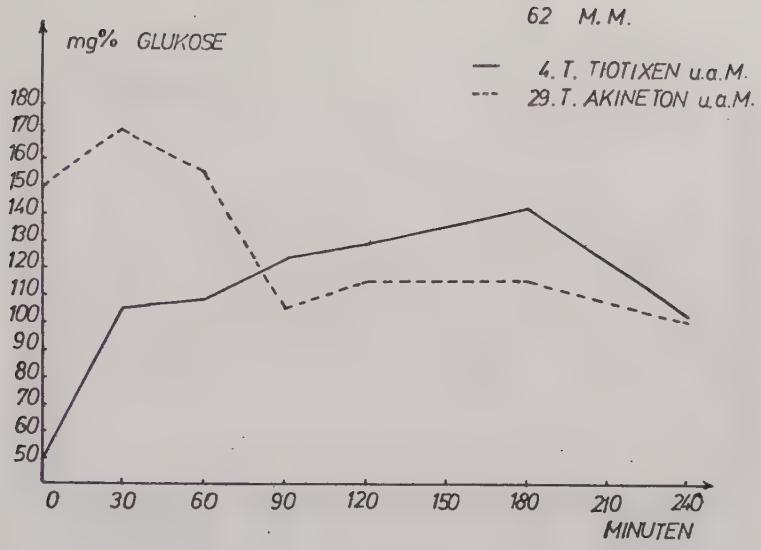

mg% GLUKOSE
— 1. T. IB 503
--- 53. T. IB 503 u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

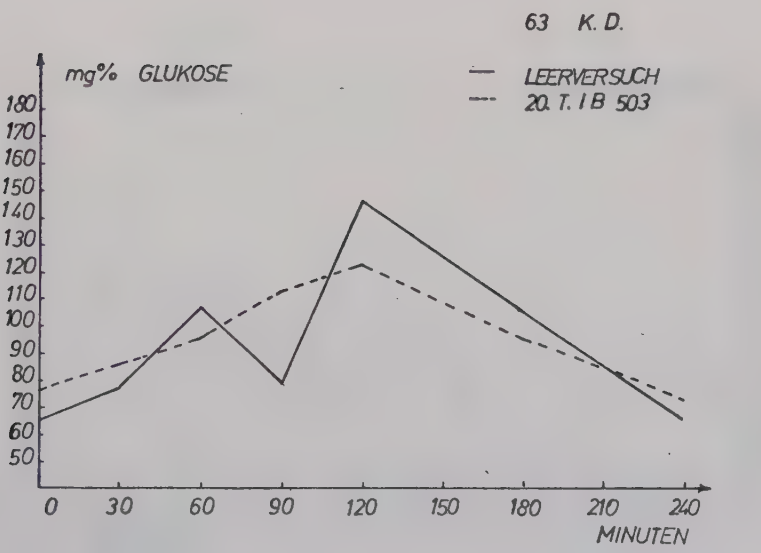
60 H.S.


mg% GLUKOSE
— LEERVERSUCH
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

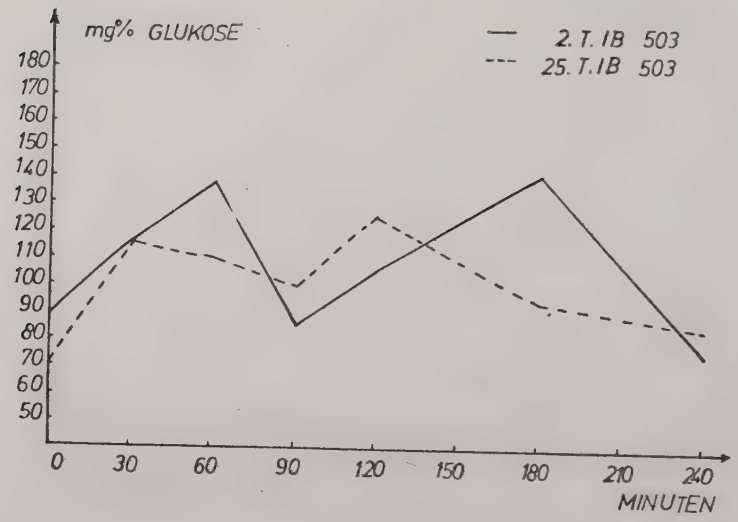
61 E.S.


mg% GLUKOSE
— 1. T. TIOTIXEN u.a.M.
--- 14. T. LARGACTIL u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

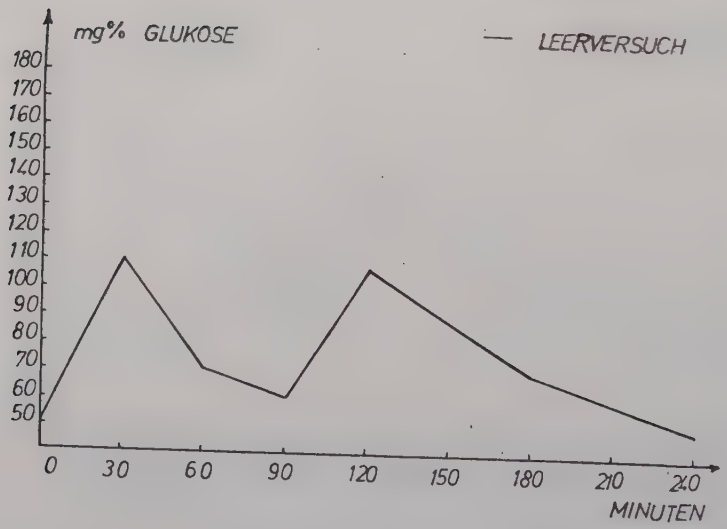

62 M. M.
mg% GLUKOSE
4. T. TIOTIXEN u.a.M.
29. T. AKINETON u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


63 K. D.
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
20. T. IB 503
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

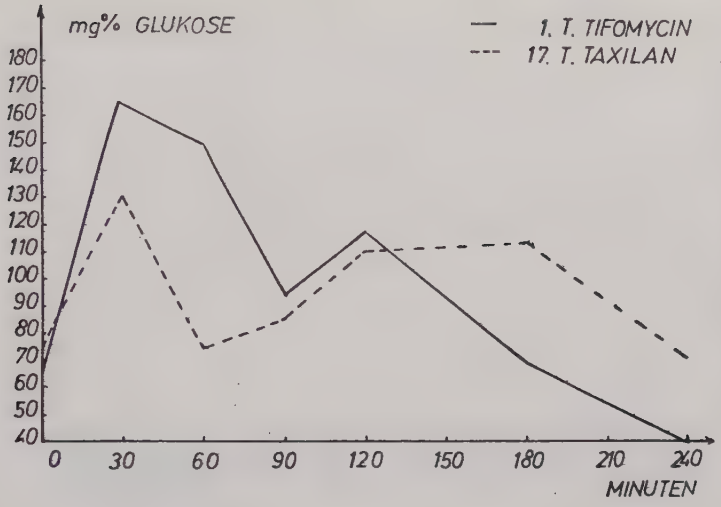
64 H.G.


mg% GLUKOSE
2. T. IB 503
25. T. IB 503
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

65 F. T.


mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

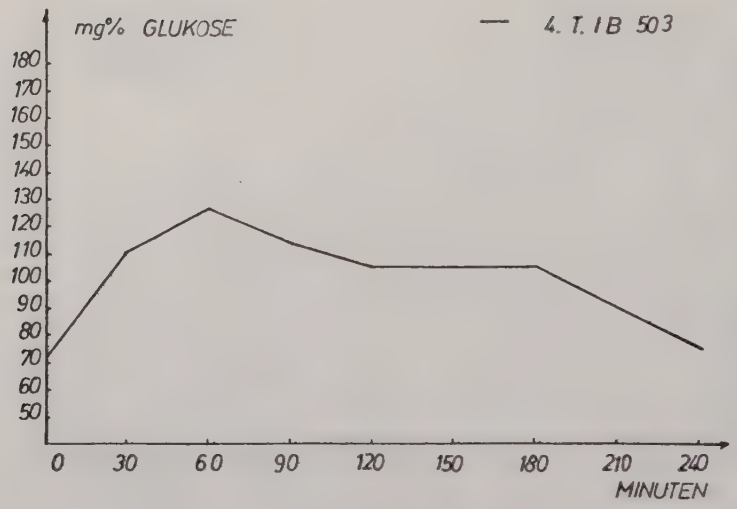
66 E. S.


mg% GLUKOSE
1. T. TIFOMYCIN
17. T. TAXILAN
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

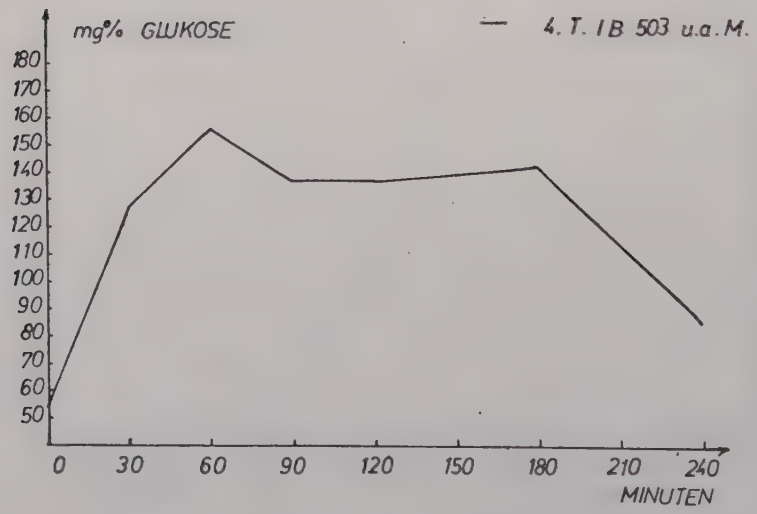
67 W. E.

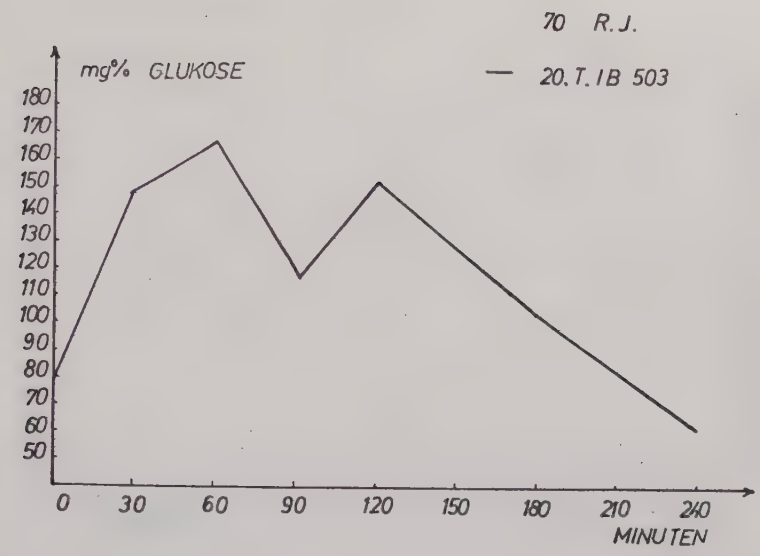
mg% GLUKOSE
LEERVERSUCH
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

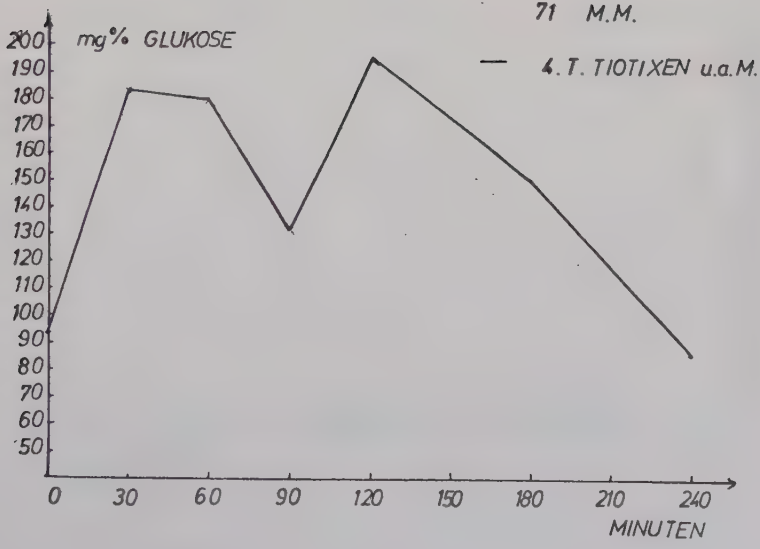
68 U.E.


mg% GLUKOSE
— 4. T. IB 503
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

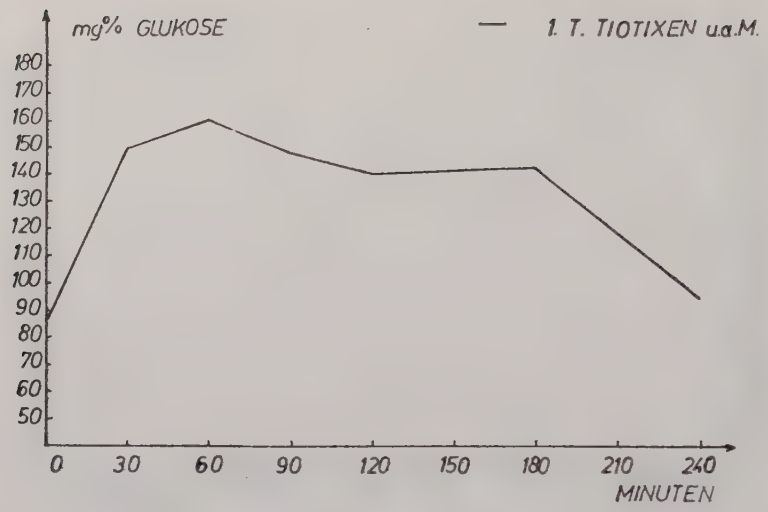
69 I. E.


mg% GLUKOSE
— 4. T. IB 503 u.a. M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

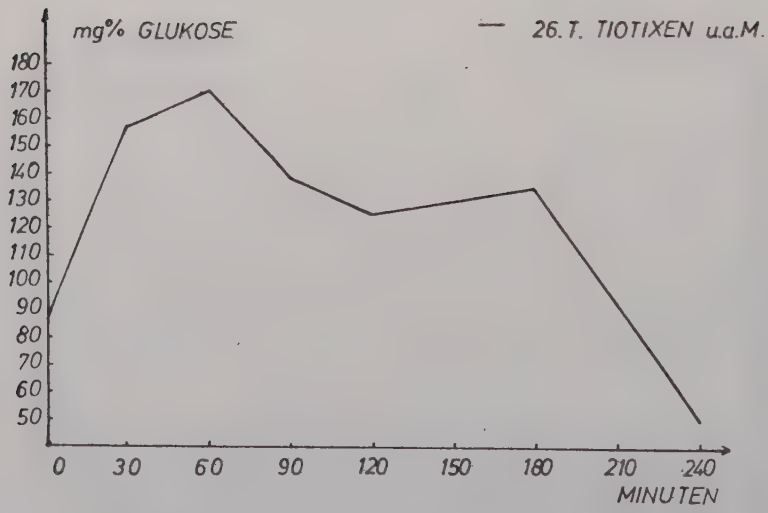

70 R.J.
— 20.T.IB 503
mg% GLUKOSE
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN


71 M.M.
— 4.T. TIOTIXEN u.a.M.
mg% GLUKOSE
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

72 C. L.

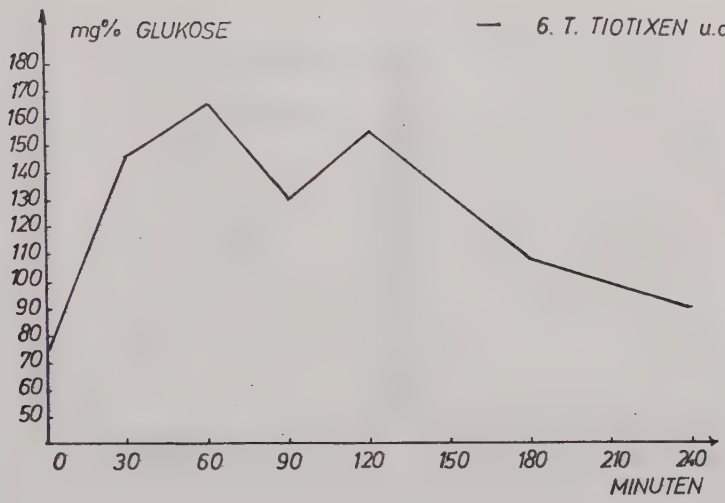

mg% GLUKOSE
1. T. TIOTIXEN u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

73 T. K.

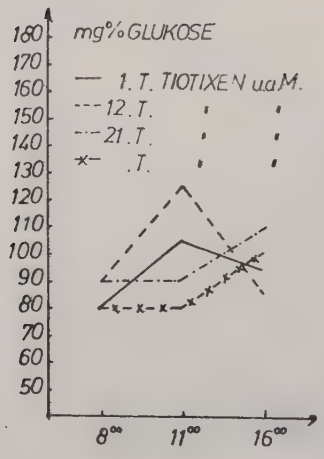

mg% GLUKOSE
26. T. TIOTIXEN u.a.M.
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
30
60
90
120
150
180
210
240
MINUTEN

74 K.B.

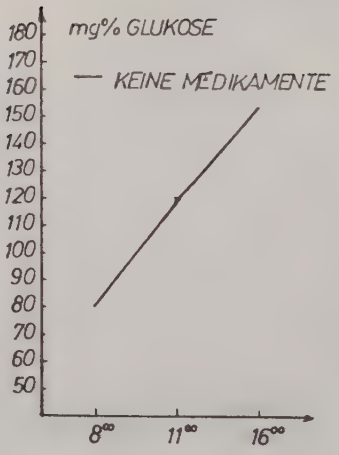
— 6. T. TIOTIXEN u.a.M.



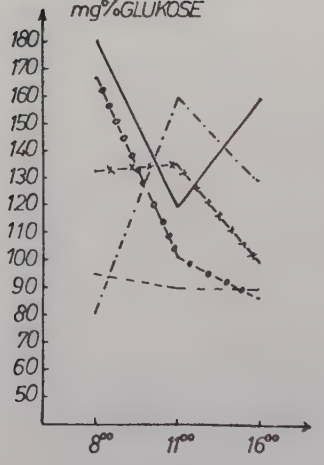
4 H.S.



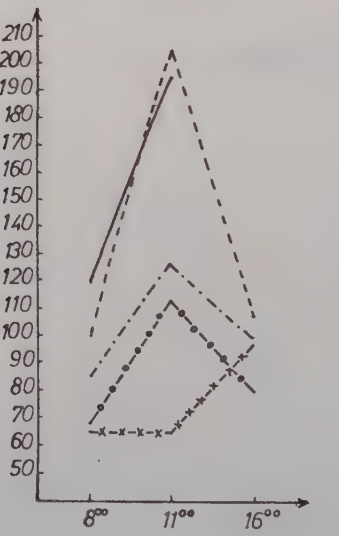
36 M.L.



46* A.G.

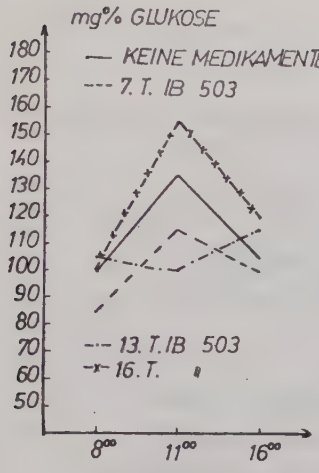


51* H.R.

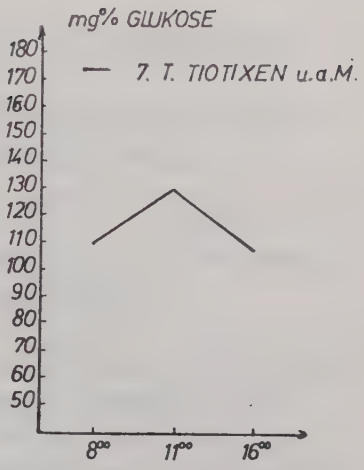


* 46 + 51 s. auch nächste SEITE

59 H.R.



71 M.M.



46 — 24. T. ENCEPHABOL u.a.M.
--- 26. T. " "
-·- 31. T. " "
-x- 36. T. " "
-•- 39. T. " "

51 — 3. T. TAXILAN
--- 5. T. "
-·- 12. T. "
-x- 16. T. "
-•- 19. T. "

7. Literaturverzeichnis:

1. AKSEL, I. S.: Die antidepressiven Drogen und ihre Wirkung auf den Glukosestoffwechsel.
Wien. med. Wschr. 110, (1960): 713-714

2. APPEL, W.: Zur Kritik von Funktionsprüfungen.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 196, (1950): 710-735

3. BANSI, H. W.: Die Ödemkrankheit.
Med. Klin. 41, (1946): 273-283

4. BAUMANN, E.: Neuroplegika in der Inneren Medizin (unter besonderer Berücksichtigung von "Phasein").
Med. Klin. 54, (1959): 170-174

5. BENITTE, A.: Vortr. 20. Tag. Dtsch. Pharmakol. Ges.
Bonn 4. - 7. 10. 1953

6. BERARD, E.: Cures de somnoplégie en clinique neuro-psychiatrique.
Colloque internationale sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique.
Paris, 1955

7. BISHOP, M. P., FULMER, T. E. and GALLANT, D. M.: Thiothixene versus trifluoperazine in newly-admitted schizophrenic patients.
Curr. Therap. Res. 8, (1966): 509-514

8. BLOTNER: zit. nach PERL, s. 70.

9. BOTTERMANN, P.: Früherkennung des Diabetes mellitus.
Med. Klin. 64, (1969): 49-54

10. BURNS, T. W., BREGANT, R. E., van PEENAN, H. J. and HOOD, T. E.: Observations on blood glucose concentration of human subjects during continuous sampling. Diabetes 14, (1965): 186-193

11. CHARATAN, F. B. E. and BARTLETT, N. G.: The effect of chlorpromazine ("Largactil") on glucose tolerance. J. Ment. Sci. 101, (1955): 351-353

12. COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M. und KOETSCHERT, P.: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3' propyl)-10 phenothiazine. (4.560 R. P.). Arch. int. pharmacodyn. 92, (1953): 305-361

13. COURVOISIER, S.: zit. nach BRÜCKE, F. TH. und HORNYKIEWICZ, O.: Pharmakologie der Psychopharmaka. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966

14. McDONALD, G. W., FISHER, G. F. and BURNHAM, C.: Reproducibility of the oral glucose tolerance test. Diabetes 14, (1965): 473-480

15. FAJANS, ST. S., CONN, J. W. and ARBOR, A.: An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortison. Diabetes 3, (1954): 296-302

16. FALCON, M.: Colloque internationale sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. Paris, 1955

17. FÖRSTER, H. und MEHNERT, H.: Orale und intraduodenale Glucose- sowie Fructosebelastung mit verschiedener Dosierung.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, (1967): 778-781

18. FRYDL, V.: Über die antagonistische Wirkung von Insulin und Chlorpromazin bei gleichzeitiger Verabreichung einer größeren Dosis.
Z. ges. Hyg. 17, (1962): 869-872

19. GALLANT, D. M., TIMMONS, E. and GOULD, A. R.: Thiothixene (P-4657B): A controlled evaluation in chronic schizophrenic patients.
Curr. Therap. Res. 8, (1966): 153-158

20. GANN, G.: Klinische Erfahrungen mit Thiothixene (Navane) bei chronischen Schizophrenien.
Wien. med. Wschr. 118, (1968): 10-13

21. GAIDA, M.: Die Funktion des Zwischenhirns beim Diabetes mellitus-Syndrom.
Ärztl. Forsch. 3, (1949): 173-178

22. GITTER-HEILMEYER: Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1961

23. GORDON II: Psychopharmacological Agents.
Academic Press New York-London, 1967

24. GOTO, Y., KATO, J., TAKANAMI, A. and OHNEDA, A.: Detection of prediabetes by glucose-tolerance test sensitised by prednisolone.
Lancet II (1960): 461-465

25. GÜLZOW, M.: Der Kohlenhydratstoffwechsel bei Unterernährten.
Z. f. d. ges. Inn. Med. 2, (1947): 91-116

26. GUTSCHE, H.: Zur Frühdiagnostik des Diabetes mellitus.
Z. f. ärztl. Fortbildung 52, (1963): 626-630

27. HALLMANN, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1966, 10. Aufl.

28. HASSELBLATT, A. und SCHUSTER, R.: Wirkung von Megaphen und Veronal auf die Rastinonhypoglykämie.
Klin. Wschr. 36, (1958): 814-819

29. HASSELBLATT, A. und HAUN, G.: Die Bedeutung der sympathischen Innervation der Leber für die hemmende Wirkung von Chlorpromazin (Megaphen) und Veronal auf die Rastinonhypoglykämie.
Klin. Wschr. 38, (1960): 1108-1112

30. HAWKINS, J. A. and van SLYKE, D. D.: A time method for the determination of reducing sugars, and its application to analysis of blood and urine.
J. Biol. Chem. 81, (1929): 459-467

31. HAYNER, N. S., KJELSBERG, M. O., EPSTEIN, F. H. and FRANCIS, T.: Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh, Michigan. ;1. Effects of age, sex, and test conditions on one-hour glucose tolerance in adults.
Diabetes 14, (1965): 413-423

32. HEINSEN, H. A.: Stoffwechseluntersuchungen bei Funktionsstörungen des diencephalo-hypophysären Systems.
Arch. klin. Med. 194, (1949): 236-264

33. HEIM, K.: Zur Symptomatologie und Therapie der Ulcuskrankheiten.
Med. Klin. 41, (1946): 233-234

34. HENNING, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1960, 2.Aufl.

35. HERRNRING, G., RAUSCH, F. und WOHLERS, H.: Bewertung der Traubenzuckerdoppelbelastung nach Staub-Traugott bei nicht-diabetischen Erkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 76, (1951): 1392-1394

36. HIPPIUS, H., KANIG, K. und SELBACH, H.: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1964

37. HIRSCHER, H.: Der Kohlenhydratstoffwechsel bei lipophiler Dystrophie und seine vegetativ-hormonalen Regulationen.
Z. f. d. ges. Inn. Med. 3, (1948): 664-675

38. HOFFMAN, W. S.: A rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine.
J. Biol. Chem. 120, (1937): 51-55

39. HÜDEPOHL, M. und LEDERBOGEN, K.: Hemmung der hypoglykämischen Wirkung des Rastinon beim Menschen durch Megaphen und ihre Aufhebung durch Pendiomid.
Klin. Wschr. 41, (1963): 245-246

40. IRMER, W. und KOSS, F. H.: Die potenzierte Narkose.
Dtsch. med. Wschr. 78, (1953): 361-366

41. KAISER, G. und HANUSCH, A. W.: Zum Wert des Glukose-, Kortison-Glukose- und Tolbutamid-Tests zur Erkennung eines latenten Diabetes mellitus.
Med. Welt 19, (1968): 1331-1336

42. KAISER, G. und HANUSCH, A. W.: Untersuchungen zur Aussagefähigkeit des intravenösen Tolbutamidtests.
Z. f. d. ges. Inn. Med. 23, (1968): 48-54

43. KAPLAN, S. M., MASS, J. W., PIXLEY, J. M. and ROSS, W. D.: Use of Imipramine in diabetics. Effects on glycosurie and blood sugar levels.
J. A. M. A. 174, (1960): 119-125

44. KENT, G. T. and LEONARDS, J. R.: Mass screening for diabetes in a mepolitan area using finger blood glucose after a carbohydrate load.
Diabetes 14, (1965): 295-299

45. KLEINSORGE, H. und RÖSNER, K.: Die Phenothiazine in der Medizin.
VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena, 1966

46. KNICK, B.: Diabetes-Diagnostik.
Studienreihe Boehringer-Mannheim, 1967

47. KÖHLER, V.: Die Stellung des Desoxycorticosteronacetats im normalen und pathologischen Kohlenhydratstoffwechsel.
Arch. klin. Med. 194, (1949): 268-276

48. KOSAKA, K., MIZUNO, Y. and KUZUYA, T.: Reproducibility of the oral glucose tolerance test and the rice-meal test in mild diabetics.
Diabetes 15, (1966): 901-904

49. KREBS, W. und MEGZENTIS, S.: Zur Kasuistik der Nebenwirkungen der Phenothiazine.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 17, (1962): 2244-2245

50. KRÜGER: zit. nach APPEL, W., s. 2.

51. KÜCHMEISTER, H.: Klinische Funktionsdiagnostik.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1956

52. KURLAND, A., PINTO, A., BOMEN, H. and JOHNSON, C. A.: Pilot study of navane (Thiothixene) in chronic schizophrenics and acute psychotic patients.
Curr. Therap. Res. 9, (1967): 298-305

53. KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1966, 4. Aufl.

54. KUTIN, V. P.: Über kombinierte Insulin-Aminazin-Behandlung bei Schizophrenien.
Zurn. Nevropatolog. Psichiatr. (Moskva) 63, (1963):114-118

55. LABORIT, H.: Essai critique et synthétique sur des phénoménes hypophyso-surrenaliens constatés sous neuroplégie et hibernisation artificielle.
Anesth. Analg. 12, (1955): 369-382

56. LAWRENCE: zit. nach PERL, A. F., s. 70.

57. LEONARDS, J. R., McCULLAGH, P. and CHRISTOPHER, T. C.:
A new carbohydrate solution for testing glucose tolerance.
Diabetes 14, (1965): 96-99

58. LINDAUR, V.: Zur Frage des Einflusses von Chlorpromazin auf den Blutzucker.
Arch. Exp. Path. u. Pharmakol. 229, (1956): 253-257

59. LÜDTKE, E.: Über die Beeinflussung der Rastinonbelastung bei Diabetikern durch Chlorpromazin.
Klin. Wschr. 41, (1963): 1163-1164

60. MERIVALE, W. H. H. and HUNTER, R.: Abnormal glucose-tolerance tests in patients treated with sedative drugs.
Lancet 2 (1954): 939-942

61. MEYLER, L.: Side effects of drugs.
Excerpta medica foundation, Amsterdam-New York-London-Milan-Tokyo, 1964, 4. Edition

62. MOHNIKE, G.: Über den Staub-Traugott'schen Versuch.
I. Mitteilung. Betrachtungen zu einem Fall von vorübergehender prädiabetischer Dysregulation bei einem Kinde.
Z. f. d. ges. Inn. Med. 2, (1947): 409-417
II. Mitteilung. Verlaufsänderungen unter Nahrungseinfluß.
III. Mitteilung. Syndromwandel zwischen renaler Glykosurie, Hyperinsulinismus und Diabetes mellitus.
Z. f. d. ges. Inn. Med. 3, (1948): 364-369

63. MÜLLER-SEIFERT: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.
J.F.Bergmann Verlag, München, 1966, 69. Aufl.

64. MÜTING, D.: Früherkennung des Diabetes in Klinik und Praxis.
Med. Welt 38, (1966): 1733-1738

65. NORMAN, D. and HIESTAND, W. A.: Glycemic effets of chlorpromazine in the mouse, hamster and rat.
Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 90, (1955): 89-91

66. OBERDISSE, K., BLANK, H. und HÜTER, K. A.: Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40, (1962): 446-453

67. OLIVEROS, R. F., AMIN, M., BAN, T. A. and LEHMANN, H.E.: A clinical trial of Thiothixene (Navane) in schizophrenics.
Curr. Therap. Res. 9, (1967): 504-507

68. OPITZ, K. und LOESER, A.: Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung antidiabetischer Substanzen durch Neuroleptika.
Dtsch. med. Wschr. 87, (1962): 105-106

69. OTTO, H.: Aktuelle Fragen zur Früherkennung des Diabetes mellitus.
Med. Welt 18, (1967): 2956-2960

70. PERL, A. F.: Evaluation of blood sugar tests in medical practice.
Diabetes 3, (1954): 196-198

71. RENKER, U.: "Zur Kasuistik der Nebenwirkungen der Phenothiazine". Bemerkungen zur Arbeit von W. Krebs und S. Jegzentis, veröffentlicht im Heft 52/1962 dieser Zeitschrift.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 19, (1964): 410-412

72. ROTTKA, E. M.: Langzeitbehandlung chronisch Schizophrener mit Tiotixen.
Med. Klin. 63, (1968): 2078-2081

73. RYALL, R. W.: Some actions of chlorpromazine.
Brit. J. Pharmacol. 11, (1956): 339-345

74. SACHSE, B. und YAZDANFAR, A.: Diagnostische Kriterien des Frühdiabetes.
Dtsch. med. Wschr. 93, (1968): 57-62

75. SCHEURLE, G.: I. Die Behandlung chronisch verlaufender Schizophrenien mit Reserpin.
Dtsch. med. Wschr. 82, (1957): 2226-2229

76. SCHLIACK, V., JUNG, H. D., KAEDING, A. und ROST, G.: Empfehlungen zur Durchführung von Diabetes-Suchaktionen.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 18, (1963): 230-232

77. SCHLIACK, V.: Über die Diabetes-Morbidität.
Dtsch. med. Wschr. 90, (1965): 2321-2327

78. SCHMITT, W. und VEIL, TH.: Tiotixen, ein neues Neuroleptikum zur Therapie der Schizophrenie.
Med. Klin. 62, (1967): 1995-2001

79. SCHMITT, W.: Vademecum psychopharmacologicum.
Verlag G. Braun, Karlsruhe, 1968

80. SCHWARZ, L. und MUNOZ, R.: Blutzucker-Spiegel bei mit Chlorpromazin behandelten Patienten.
Amer. J. Psychiat. 125, (1968): 253-255

81. SCRIBA, P. C., SCHWARZ, K. und HOFMANN, G. G.: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91, (1966): 753-763

82. SIMEON, J., KESKINER, A., PONCE, D., ITTL, T. and FINK, M.: Clinical trial of Navane (Thiothixene) in schizophrenia. Curr. Therap. Res. 9, (1967): 10-16

83. SIMPSON, G. M. and IQBAL, J.: A preliminary study of Thiothixene in chronic schizophrenics. Curr. Therap. Res. 7, (1965): 697-700

84. SOYKA, D.: Zur Pharmakotherapie depressiver Verstimmungszustände mit Tofranil. Dtsch. med. J. 12, (1961): 370-375

85. STAUB, H.: Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. I. Mitteilung: Über das Verhalten des Blutzuckers nach peroraler Zufuhr kleiner Glukosemengen. Versuch einer neuen Funktionsprüfung des Zuckerstoffwechsels. Z. klin. Med. 91, (1921): 44-60

86. STOCKHAUSEN, F. G.: Klinische Erfahrungen mit Thiothixene. Med. Welt 19, (1968): 151-155

87. STRAUZENBERG, S. E.: Über die Brauchbarkeit verschiedener Funktionsproben des Kohlenhydratstoffwechsels zur Erkennung latent oder prädiabetischer Zustände. Dtsch. Gesundh.-Wes. 18, (1963): 954-960

88. STURM, A.: Die vegetative regulatorische Starre bei Postencephalitis, hypophysärer Kachexie und Nahrungsmangeldystrophie als Ausdruck einer diencephalen Insuffizienz. Med. Klin. 44, (1949): 33-37

89. SUGERMAN, A. A., STOLBERG, H. and HERRMANN, J.:
A pilot study of P-4657B in chronic schizophrenics.
Curr. Therap. Res. 7, (1965): 310-314

90. SVENSON, S. E. and HAMILTON, R. G.: A critique of over-emphasis on side effects with the psychotropic drugs: an analysis of 18,000 chlordiazepoxide-treated cases.
Curr. Therap. Res. 8, (1966): 455-464

91. THONNARD-NEUMANN, E.: Phenothiazine und Diabetes bei hospitalisierten Frauen.
Amer. J. Psychiat. 124, (1968): 978-982

92. TRAUGOTT, K.: Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leberfunktion.
Klin. Wschr. 1, (1922): 892-894

93. UNGER, H.: Über abnormes Verhalten von Blutzuckerbelastungen mit Insulin und Adrenalin als Ausdruck einer vegetativ-zirkulatorischen Dystonie bei Magengeschwürskrankheiten.
Z. f. d. ges. Inn. Med. 3, (1948): 116-123

94. WAITZKIN, L.: A survey for unknown diabetics in mental hospital.
a) I. Men under age fifty.
Diabetes 15, (1966): 97-104

b) II. Men from age fifty.
Diabetes 15, (1966): 164-172

95. WOLPERT, A., HAGAMEN, M. B. and MERLIS, S.: A comparative study of Thiothixene and Trifluoperazine in childhood

schizophrenia.
Curr. Therap. Res. 9, (1967): 482-485

96. WOLPERT, A., HAGAMEN, M. B. and MERLIS, S.: A pilot study of Thiothixene in childhood schizophrenia.
Curr. Therap. Res. 8, (1966): 617-620

97. ZILLINGER, G.: Klinische Versuche mit der Kombination Megaphen-Insulin.
Ärztl. Forsch. 9, (1955): 124-131

Herrn Professor Dr. med. W. SCHMITT danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung während der Arbeit.

Herrn Privatdozent Dipl.-Psych. Dr. phil. W. BROEREN danke ich für seine Hilfe bei der Auswahl der für die statistische Auswertung erforderlichen Methoden und seine Beratung bei Anwendung derselben.

Lebenslauf

Am 22. Oktober 1946 wurde ich, Karin Sattler, als Tochter des Schlossermeisters Oskar Sattler und seiner Ehefrau Barbara, geb. Limes, in Saarbrücken geboren.

Die Volksschule besuchte ich von September 1952 bis 1956, anschließend das Städtische Mädchenrealgymnasium in Saarbrücken, an dem ich im Februar 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1965 begann ich an der Universität des Saarlandes das Medizinstudium. Nach dem Wintersemester 1965/66 legte ich das Vorphysikum ab und nach dem Wintersemester 1967/68 die Ärztliche Vorprüfung. Zur Zeit befinde ich mich im 5. klinischen Semester und beabsichtige, im Frühjahr 1971 mein Staatsexamen abzulegen.